

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 12 April 2001 (12.04.01)	
International application No.: PCT/JP00/06908	Applicant's or agent's file reference: 2653W00P
International filing date: 04 October 2000 (04.10.00)	Priority date: 05 October 1999 (05.10.99)
Applicant: KURASAWA, Osamu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
10 January 2001 (10.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/25199 A1(51) 国際特許分類: C07D 211/14,  
211/18, A61K 31/445, A61P 43/00, 31/18

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06908

(22) 国際出願日: 2000 年 10 月 4 日 (04.10.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願平 11/284495 1999 年 10 月 5 日 (05.10.1999) JP

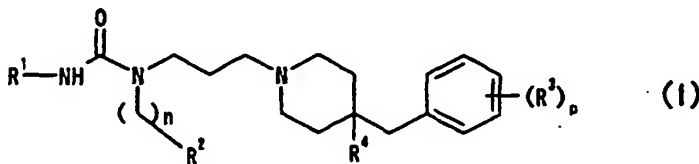
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町  
四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 倉澤 修  
(KURASAWA, Osamu) [JP/JP]; 〒563-0029 大阪府  
池田市五月丘 5 丁目 1 番 3 号 Osaka (JP). 今村 真一  
(IMAMURA, Shinichi) [JP/JP]; 〒531-0063 大阪府大  
阪市北区長柄東 2 丁目 3 番 29-302 号 Osaka (JP). 橋口  
昌平 (HASHIGUCHI, Shohei) [JP/JP]; 〒561-0881 大  
阪府豊中市中桜塚 1 丁目 10 番 17 号 Osaka (JP). 西村  
紀 (NISHIMURA, Osamu) [JP/JP]; 〒305-0812 茨城県  
つくば市大字東平塚 586 番地 2 Ibaraki (JP). 神崎直之(KANZAKI, Naoyuki) [JP/JP]; 〒567-0867 大阪府茨  
木市大正町 2 番 15-203 Osaka (JP). 馬場昌範 (BABA,  
Masanori) [JP/JP]; 〒891-0103 鹿児島県鹿児島市皇徳  
寺台 3 丁目 54-19 Kagoshima (JP).(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi  
et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁  
目 17 番 85 号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka  
(JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU,  
SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: UREA COMPOUNDS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: ウレア化合物、その製造法および用途

(57) Abstract: Compounds represented by general  
formula (1) or salts thereof which exhibit an excel-  
lent CCR5 antagonism and are useful as preventives  
and remedies for HIV infection of human periph-  
eral blood mononuclear cells, in particular, AIDS,  
wherein R<sup>1</sup> represents optionally substituted hydro-  
carbonyl; R<sup>2</sup> represents optionally substituted cyclic  
hydrocarbonyl or an optionally substituted heterocy-cle; R<sup>3</sup> represents halogeno, optionally substituted carbamoyl, optionally substituted sulfamoyl, sulfonate-origin acyl, optionally  
substituted C<sub>1-4</sub> alkyl, optionally substituted C<sub>1-4</sub> alkoxy, optionally substituted amino, nitro or cyano; R<sup>4</sup> represents hydrogen or  
hydroxy; n is 0 or 1; and p is 0 or an integer of from 1 to 4.

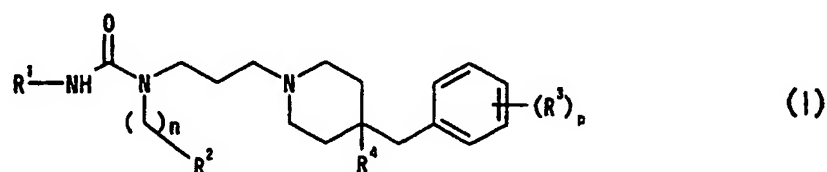
[続葉有]

WO 01/25199 A1



(57) 要約:

式:



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $n$ は0または1を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。)  
で表される化合物またはその塩は優れたCCR5拮抗作用を示し、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用である。



## 明 細 書

ウレア化合物、その製造法および用途

## 5 技術分野

本発明は、後天性免疫不全症候群の治療に有用なウレア化合物、その製造法および用途に関する。

## 背景技術

10 近年、AIDS（後天性免疫不全症候群）の治療法としてHIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。

15 HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5と呼ばれる7回膜貫通型でGタンパク質共役型ケモカインレセプターが見い出されており、このケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、  
20 新しい抗HIV薬となることが期待されている。

現在ケモカインレセプター拮抗剤としては、芳香族ウレア誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098.), ベンズジアゼピン誘導体(特開平9-249570), サイクラム誘導体(Nat. Med., 1998, 4, 72-77.), スピロピペリジン誘導体(W098/25604, 25605, ), アクリジン誘導体(W098/30218), キサンテン誘導体(W098/04554), ハロペリドール誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 15687-15692., W098/24325, 02151.), ベンズアゾシン系化合物(特開平9-25572), ベンズイミダゾール誘導体(W098/06703), ピペラジンおよびジアゼピン誘導体

(W097/44329)、3位二置換ピペリジン誘導体(特開平 9-249566)、4位置置換ピペリジン誘導体(W099/04794)、置換ピロリジン誘導体(W099/09984、W099/38514)等が知られているが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDSの治療薬として開発された例は未だない。

5

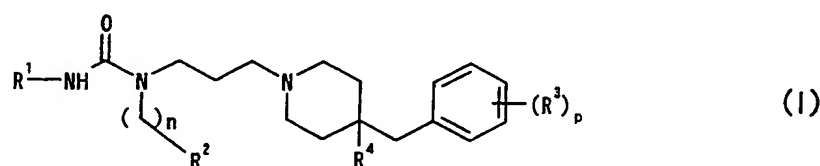
## 発明の開示

CCR5拮抗作用に基づく抗AIDS薬を探索するためには、CCR5遺伝子をヒト組織由来のcDNAライブラリーよりクローン化して動物細胞用発現ベクターに連結し、動物細胞に導入してCCR5発現細胞株を取得する必要がある。次にこの形質転換細胞株を用いて、天然のリガンドであるCCケモカイン RANTESがCCR5に結合するのを強く阻害する化合物をスクリーニングしなければならないが、本拮抗作用を有する低分子化合物の報告は見当たらない。

本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表わされる化合物又はその塩が、優れたCCR5拮抗作用を示すとともに、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用であること、さらに経口での吸収性が優れていることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 式：



20

(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $n$ は0または1を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。)

25

で表される化合物またはその塩、

(2)  $R^3$ がハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基である上記(1)記載の化合物、

5 (3)  $R^1$ が置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよいアリール基である上記(1)記載の化合物、

(4)  $R^1$ が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、4) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、5) 置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、6) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルカノ  
10 イル基、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) ハロゲン原子、10) ニトロ基、11) シアノ基、12) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、13) 置換基を有していてもよいスルファモイル基および14) スルホン酸由来のアシル基から選ばれた1~4個の置換基を有して  
15 いてもよい炭化水素基である上記(1)記載の化合物、

(5)  $R^1$ が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、4) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、5) 置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7)  
20 ハロゲン原子、8) ニトロ基および9) シアノ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である上記(1)記載の化合物、

(6)  $R^1$ が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、4) 置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、5) 置換基を有して  
25 いてもよいアミノ基、6) ハロゲン原子および7) ニトロ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である上記(1)記載の化合物、

(7)  $R^2$ が置換基を有していてもよい環状炭化水素基である上記(1)記載の化合物、

(8)  $R^3$ がハロゲン、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有

していてもよいスルファモイル基またはスルホン酸由来のアシル基である上記

(1) 記載の化合物、

(9)  $R^3$ がハロゲンである上記(1) 記載の化合物、

(10)  $R^4$ が水素原子である上記(1) 記載の化合物、

5 (11)  $n$ が0である上記(1) 記載の化合物、

(12)  $R^1$ は第1群から選ばれた置換基を有していてもよい第3群から選ばれた炭化水素基を、 $R^2$ は第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第10群から選ばれた環状炭化水素基または第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第4群から選ばれた複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、カルバモイル基、第

10 11群から選ばれた1個を有していてもよいN-モノ置換カルバモイル基、第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個を有していてもよいN, N-ジ置換カルバモイル基、第17群から選ばれた環状アミノカルボニル基、スルファモイル基、第11群から選ばれた1個を有していてもよいN-モノ置換スルファモイル基、第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個を有していてもよいN, N-ジ置換スルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、第15群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、第8群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基、第9群から選ばれた環状アミノ基、ニトロ基  
15 またはシアノ基である上記(1) 記載の化合物

(上記において、

第1群は

1) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第3群から選ばれた炭化水素基、2) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第4群から選ばれた複素環基、3) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、4) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、  
25 5) 第2群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、6)  $C_{1-6}$ アルカノイル基、7) 第8群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基、8) 第9群から選ばれた環状アミノ基、9) ハロゲン原子、1

- 0) ニトロ基、1 1) シアノ基 1 2) カルバモイル基、1 3) 第11群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、1 4) 第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個で置換されたジ置換カルバモイル基、1 5) 第17群から選ばれた環状アミノカルバモイル基、1 6) スルファモイル基、  
5 1 7) 第11群から選ばれた基で置換されたN-モノ置換スルファモイル基、1 8) 第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個で置換されたN,N-ジ置換スルファモイル基、1 9) 第19群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、

第2群は

- 10 1)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、2) ハロゲン原子、3)  $C_{1-6}$ アルキル基、4)  $C_{1-4}$ アルキニル基、5) アミノ基、6) 水酸基、7) シアノ基および8) アミジノ基、

第3群は

- 15 1)  $C_{1-6}$ アルキル基、2)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基および3)  $C_{6-14}$ アリール基、

第4群は

- 1) 第5群から選ばれた芳香族単環式複素環基、2) 第6群から選ばれた芳香族縮合複素環基および3) 第7群から選ばれた飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基、

20 第5群は

- フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、  
25 ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニル、

第6群は

- ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、

- 1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジルおよび1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、

第7群は

- オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニル、

第8群は

- 1)  $C_{1-6}$ アルキル、2)  $C_{1-6}$ アルカノイル、3)  $C_{7-13}$ アリールカルボニル、4) ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル、5)  $C_{1-6}$ アルキルイミドイル、6) ホルミルイミドイルおよび7) アミノ、

第9群は

- 1) 1-アゼチジニル、2) 1-ピロリジニル、3) 1-ピペリジニル、4) 4-モルホリニル、5) 1-ピペラジニルおよび6) 4位に $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{7-10}$ アラルキルまたは $C_{6-10}$ アリールを有していてもよい1-ピペラジニル、

第10群は

- $C_{3-9}$ シクロアルキル、1-インダニル、2-インダニル、 $C_{3-6}$ シクロアルケニル、 $C_{4-6}$ シクロアルカンジエニルおよび $C_{6-14}$ アリール、

第11群は

- 1) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、2) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基

- 、 3) 第 1 2 群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、  
4) 第 1 2 群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_{7-10}$  アラルキル基、  
5) 第 1 2 群から選ばれた基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基お  
よび 6) 第 1 2 群から選ばれた基で置換されていてもよい第 1 3 群から選ば  
れた複素環基、

第 1 2 群は

- 1) 水酸基、 2) アミノ基、 3) 第 1 6 群から選ばれた基でモノまたはジ置  
換されたアミノ基、 4) ハロゲン原子、 5) ニトロ基、 6) シアノ基、 7)  
ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基および 8) ハロゲン  
原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

第 1 3 群は

- 環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等  
から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 1) 第 5 群およ  
び第 6 群から選ばれた芳香族複素環基および 2) 第 7 群から選ばれた飽和あ  
るいは不飽和の非芳香族複素環基、

第 1 4 群は

$C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{3-6}$  シクロアルキル基および  $C_{7-10}$  アラルキル基、

第 1 5 群は

- 1) 第 1 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキルスルホ  
ニル、 2) 第 1 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニ  
ルスルホニル、 3) 第 1 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$   
アルキニルスルホニル、 4) 第 1 2 群から選ばれた置換基を有していてもよ  
い  $C_{3-9}$  シクロアルキルスルホニル、 5) 第 1 2 群から選ばれた置換基を有し  
ていてもよい  $C_{3-9}$  シクロアルケニルスルホニル、 6) 第 1 2 群から選ばれた  
置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルおよび 7) 第 1 2 群から  
選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{7-10}$  アラルキルスルホニル、

第 1 6 群は

$C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{1-6}$  アルカノイル、  $C_{7-13}$  アリールカルボニルおよび  
 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、

第 17 群は

1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニルおよび第 18 群から選ばれた基で置換されていてもよい 1-ピペラジニルカルボニル、

5 第 18 群は

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基および $C_{6-10}$ アリール基、

第 19 群は

第 12 群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキルスルホニル

、第 12 群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルホ

10 ニル、第 12 群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルス

ルホニル、第 12 群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ シクロアル

キルスルホニル、第 12 群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ シク

ロアルケニルスルホニル、第 12 群から選ばれた置換基を有していてもよい

$C_{6-14}$ アリールスルホニルおよび第 12 群から選ばれた置換基を有していて

15 もよい $C_{7-10}$ アラルキルスルホニル、

第 20 群は

1-アゼチジニルスルホニル、1-ピロリジニルスルホニル、1-ピペリジ

ニルスルホニル、4-モルホリニルスルホニルおよび第 18 群から選ばれた

基で置換されていてもよい 1-ピペラジニルスルホニル、

20 をそれぞれ示す。)、

(13)  $R^1$ が第 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロア

ルキル基または第 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリ

ール基である上記 (1) 記載の化合物、

(14)  $R^1$ が 1) 置換基としてハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよ

25 い $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、ニトロ、カルバモイル、スルファモイ

ルまたは $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、2

) 置換基として① $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基または②置換基として $C_{1-6}$ ア

ルキルを有していてもよいフェニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基また

は 3) 置換基として①ハロゲン原子、②ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-}$



6 アルキルまたは③ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $R^2$ が置換基としてハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、またはシアノを有していてもよいフェニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基またはピリジル基、 $R^3$ が①ハロゲン原子、②カルバモイル基、③N原子上に $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルの1または2個を有していてもよいスルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または $C_{3-6}$ シクロアルキルスルホニル基、 $R^4$ が水素原子、 $n$ が0または1、 $p$ が0または1である上記(12)記載の化合物、

10 (15)  $R^1$ が1) 置換基としてハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオまたはニトロを有していてもよいフェニル、2) ナフチル、3) 置換基として① $C_{2-3}$ アルコキシカルボニル、②フェニルまたは③3-イロプロペニルフェニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または4) シクロヘキシル基、 $R^2$ が置換基としてハロゲン原子、メチル、メトキシまたはシアノを有していてもよいフェニル基、シクロヘキシル基または3-ピリジル基、 $R^3$ が①ハロゲン原子、②カルバモイル基、③4-モルホリニルスルホニル基または④メチルスルホニル基、 $R^4$ が水素原子、 $n$ が0または1、 $p$ が0または1である上記(12)記載の化合物、

20 (16)  $R^1$ が置換基としてハロゲン原子または $C_{1-3}$ アルキルを有していてもよいフェニル基、 $R^2$ が置換基としてハロゲン原子またはメチルを有していてもよいフェニル基、 $R^3$ が①ハロゲン原子、②カルバモイル基、③N原子上に $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルの1または2個を有していてもよいスルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または $C_{3-6}$ シクロアルキルスルホニル基、 $R^4$ が水素原子、 $n$ が0、 $p$ が0または1である上記(12)記載の化合物、

25 (17) N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-[3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル]-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-[3-[4-[4-(4-モルホリニルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル]-N-フェニルウレア、

ル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-N-フェニルウレア、4-{[1-(3-{[(4-クロロアニリノ)カルボニル]アニリノ}プロピル)-4-ピペリジニル]メチル}ベンズアミド、またはその塩である上記(1)記載の化合物、

5 (18) 式(I)で表される化合物またはその塩のプロドラッグ、

(19) 式(I)で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

(20) ケモカインレセプター拮抗剤である上記(19)記載の組成物、

(21) CCR5拮抗剤である上記(19)記載の組成物、

10 (22) HIVの感染症の予防・治療剤である上記(19)記載の組成物、

(23) AIDSの予防・治療剤である上記(19)記載の組成物、

(24) AIDSの病態進行抑制剤である上記(19)記載の組成物、

(25) さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせる上記(22)記載の組成物、

15 (26) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラピン、デラビルジンまたはエファビレンツである上記(25)記載の組成物、

(27) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプレナビルまたはネルフィナビルである上記(25)記載の組成物、

20 (28) 式(I)で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、ケモカイン受容体拮抗剤の製造のための使用、

(29) 式(I)で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、CCR5受容体拮抗剤の製造のための使用、

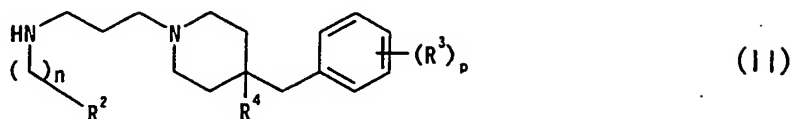
(30) 式(I)で表される化合物式(I)で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、HIV感染症の予防または治療剤の製造のための使用、

25 (31) 式(I)で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、プロテアーゼ阻害剤および／または逆転写阻害剤と組み合わせて用いるHIV感染症の予防または治療剤の製造のための使用、

(32) 式(I)で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を

哺乳動物に投与するCCR5を拮抗する方法、

(33) 式:



(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表わされる化合物またはその塩と

5 式：

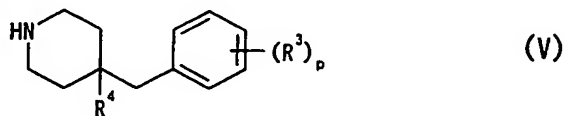


(式中、 $R^1$ は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式(I)で表される化合物またはその塩の製造法、

(34) 式:



(式中、Xは脱離基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式：



（式中、各記号は前記と同意義を示す）で表される化合物またはその塩とを塩基の存在下反応させることを特徴とする式（I）で表される化合物またはその塩の製造法、  
に関する。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。該脂肪族鎖式炭化水素基としては例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基などが、該脂環式炭化水素

基としては例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの $C_{3-8}$ シクロアルキル基などが、該アリール基としては例えばフェニル、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）などの $C_{6-14}$ アリール基等が好ましい。

- 5      $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルカノイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基などが挙げられる。
- 10

- 該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様なものが挙げられ、なかでも $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基が好ましい。これらの例も $R^1$ で述べたものが挙げられる。
- 15     該「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、たとえば低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、
- 20     低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルなどの $C_{1-4}$ アルキニル基）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は3個置換していてもよい。

- 25     該「置換基を有していてもよい複素環基」（ $R^1$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基）における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香

族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基）及び芳香族縮合複素環基〔例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）〕などが挙げられる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラ

ジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

- 該「置換されていてもよい複素環基」（ $R^1$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基）における「置換基」としては $R^1$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における「置換基」である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基」における「 $C_{1-4}$ アルコキシ基」としてはたとえばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが、

- 10 該「置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基」における「 $C_{1-4}$ アルキルチオ基」としては、たとえばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオなどが、該「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基」における「 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基」としては、たとえばメトキシカルボニル、  
15 エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルカノイル基」における「 $C_{1-6}$ アルカノイル基」としては例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル  
20 などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基」、該「置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基」および該「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルカノイル基」における置換基としては $R^1$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基である「置換基を有していてもよい炭化水素基」  
25 における置換基と同様なものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、カルボン酸由来のアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイ

ル等の $C_{1-6}$ アルカノイル)、例えば、ベンゾイル等の $C_{7-15}$ のアリールカルボニル等)、スルホン酸由来のアシル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル)、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒に  
10 なって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の  
15 3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル  
20 基が挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、シクロアルキル基(例  
25 えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等)、複素環基(例えば前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよ

い炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のもの等）等が挙げられる。該低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ

5 基〔該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル）等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハ

10 ロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ

15 基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、

20 特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

「N, N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有する

25 カルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シク



ロペンチル、シクロヘキシル等)、 $C_{7-10}$ アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等)等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルボニル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN,N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

「N,N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N,N-ジ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

該「スルホン酸由来のアシル基」としては、炭化水素基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは $C_{1-10}$ アルキルスルホニル、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル、 $C_{3-9}$ シクロアルキルスルホニル、 $C_{3-9}$ シクロアルケニルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{7-10}$ アラルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。具体的にはここでの $C_{1-10}$ アルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。 $C_{2-6}$ アルケニルとしては、例えばビニル、

アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニル等が挙げられる。 $C_{2-6}$ アルキニルとしては、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。 $C_{3-9}$ シクロアルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等が挙げられる。 $C_{3-9}$ シクロアルケニルとしては、例えば1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロオクテン-1-イル等が挙げられる。 $C_{6-14}$ アリールとしてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。 $C_{7-10}$ アラルキルスルホニルとしては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。スルホニルと結合したこれらの炭化水素基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル）等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2

ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

$R^2$ で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「環状炭化水素基」としては脂環式炭化水素基およびアリール基が挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル（好ましくは $C_{3-8}$ シクロアルキル等）等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。中でもシクロヘキシル等の $C_{3-8}$ シクロアルキル基が好ましい。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

$R^2$ で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「置換基」としては $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

$R^2$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

$R^3$ で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素

などが挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいフルファモイル基」および「スルホン酸由来のアシル基」はR<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいフルファモイル基」および「スルホン酸由来のアシル基」と同様なものがそれぞれ挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基」における「C<sub>1-4</sub>アルキル基」としてはたとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基」における「C<sub>1-4</sub>アルコキシ基」としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基」、「置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基」における「置換基」としてはR<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における「置換基」である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、カルボン酸由来のアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル）、例えばベンゾイル等のC<sub>7-15</sub>アリーカルボニル等）、スルホン酸由来のアシル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、

アミノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが挙げられる。

10 Xで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシなど)などが挙げられる。

15 本発明の式(I)で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、*tert*-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していてもよい。

25 尚、一般式(I)で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物(I)と称する。

化合物(I)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応によりCCR5阻害作用を有する化合物(I)に変換する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合

- 、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；
- 5 化合物（I）が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）が
- 10 カルボキシル基を有する場合該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。
- 15

- また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。
- 20

- 化合物（I）のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物（I）のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。
- 25

化合物（Ⅰ）のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであつてもよい。

化合物（I）は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に包含される。

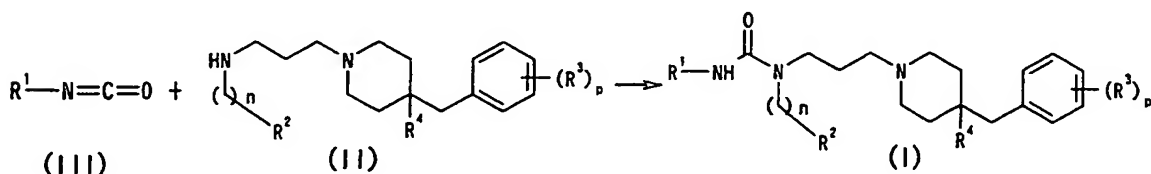
本明細書において特に断らない限り、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で示す「低級」とは炭素数 1 - 6 の鎖状、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。

式 (II) ~ (VI) で表される化合物において、塩基性基または酸性基を有する化合物はそれぞれ酸付加塩または塩基との塩を形成しうる。これらの酸付加塩および塩基との塩は前記式 (I) で表される化合物の塩として述べたものと同様のものが挙げられる。以下それぞれの式で表される化合物をその塩を含めて化合物 (式の符号) と略す。たとえば式 (II) で表される化合物およびその塩を単に化合物 (II) という。

化合物 (I) は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

### 製造法 1

下式で示すとおり、化合物（II）と化合物（III）とを反応させることにより化合物（I）を製造することができる。

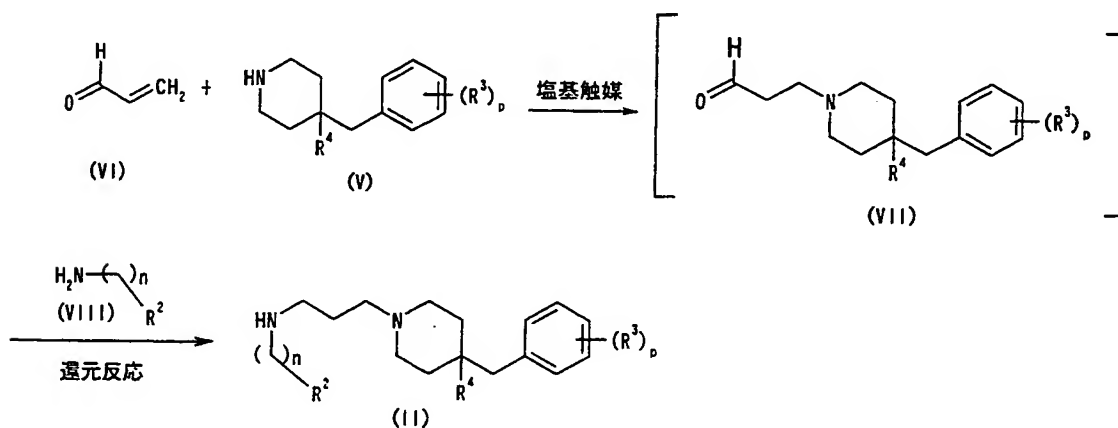


(式中、各記号は前記と同意義である。)

この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒（例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメト

キシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、ハロゲン系溶媒(例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)、芳香族系溶媒(例、トルエン、クロロベンゼン、キシレンなど)、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物(II)に対し、化合物(III)を1ないし5当量、好ましくは1ないし3当量反応させることにより行われる。反応温度は-20℃から50℃、好ましくは0℃ないし室温であり、反応時間は通常5分から100時間である。またこの反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

この方法において用いられる化合物(II)はたとえば、Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180.に記載の方法によって製造することができる。すなわち、アミン類やアミド類の不飽和結合に対する付加反応を利用して、つぎの方法によって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である。)



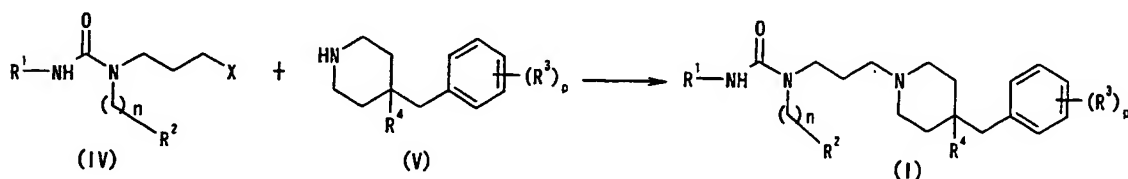
アクロレイン (VI) と化合物 (V) を反応させ、ついで生成物に還元条件下化合物 (VIII) を反応させることにより得ることができる。化合物 (VI) と化合物 (V) の反応は通常反応に不活性な溶媒中塩基の存在下に行われる。該塩基としては 1) 強塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム  $t$ -ブトキシドなど) など、2) 無機塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) など、3) 有機塩基等例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)、DBN (1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン) などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などが挙げられる。該溶媒としては、前記化合物 (II) と化合物 (III) との反応において述べた溶媒が挙げられ、これらを単独または混合して用いることができる。この反応において化合物 (VII) が得られる。

化合物 (VII) と化合物 (VIII) との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物 (VII) に対し通常 1 ~ 10 当量、好ましくは 1 ~ 4 当量である。反応温度は -20 ~ 50℃、好ましくは 0℃ ~ 室温であり、反応時間は 0.5 ~ 24 時間である。

接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール等のアルコール性溶媒）、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から100気圧において、1ないし48時間反応させることにより得られる。

### 製造法2

下式で示すとおり、化合物（IV）と化合物（V）とを反応させることにより化合物（I）を製造することができる。



（式中、各記号は前記と同意義である。）

この反応は例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ（ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS）第2版、アカデミックプレス社（ACADEMIC PRESS, INC.）記載の方法に準じて行うことができる。

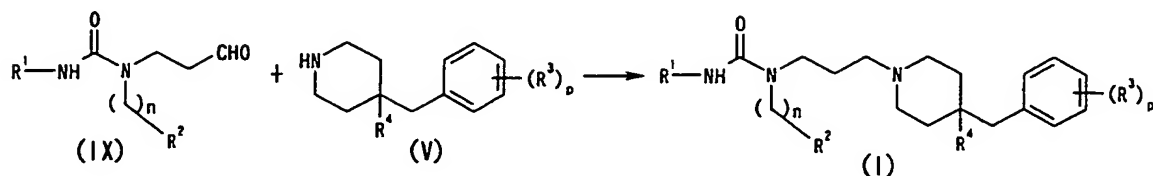
この反応は通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド（DMSO）などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノールなどが好ましい。反応温度は通常室温ないし100℃、好ましくは室温ないし50℃であり反応時間は通常0.5ないし1日である。この反応は通常は化合物（IV）に対し1ないし3当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。該塩基としては、上記化合物（II）と化合物（III）との反応に用いた塩基を用いることができる。

この反応において原料として用いられる化合物（IV）は化合物（III）を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

### 製造法3

化合物（I）は、下式で示すとおり、式（IX）で表される化合物と式（V

）で表される化合物とを還元条件下反応させることによって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である。)

- 5 この反応は化合物 (IX) と化合物 (V) とを通常適当な溶媒 (例、水、アルコール系、エーテル系、ハロゲン系、アセトニトリル、これらの2種以上の混合溶媒等) 中、必要により、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性物質を添加し、1～5当量、好ましくは1～1.5当量の還元剤の存在下に行われる。該還元剤およびその他の条件は製造法1記載の方法が利用できる。

- 10 この反応において原料として用いられる化合物 (IX) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

本発明の化合物 (I) は、CCR拮抗作用、とりわけ強いCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために使用される。本発明の化合物 (I) は、低毒性で安全に使用

- 15 ことができる。

本発明の化合物 (I) は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として使用することができる。

- 本発明の化合物は、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、種々の医薬組成物として経口的にまたは非経口的に  
20 投与することができるが、経口吸収性がよく錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの経口剤として好ましく投与することができる。

化合物 (I) の1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重50Kg) 1人当たり活性成分 [化合物

- (I) ] として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり  
25 、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～150mgであり、1日当たり1回又は2から3回にわけて投与する。

本発明の化合物 (I) は、他のH I Vの感染症の予防・治療剤 (特に、A I D Sの予防・治療剤) と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、H I Vの感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品 (例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品 (例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど) なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明の化合物 (I) と組み合わせて用いられる、他のH I Vの感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine)、アバカビル (abacavir)、アデフォビル (adefovir)、アデフォビル ジピボキシル (adefovir dipivoxil)、フォジブジン チドキシル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、ロビリド (loviride)、イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などの非核酸系逆転写酵素阻害剤 (イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む) ；サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、アムプレナビル (amprenavir)、パリナビル (palinavir)、ラシナビル (lasinavir) などのプロテアーゼ阻害剤；などが挙げられる。

核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine) などが好ましく、

5 プロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir) などが好ましい。

本発明の化合物 (I) は、上記したプロテアーゼ阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤などの他、例えば、T細胞指向性HIV-1のセカンドレセプターである

10 CXCR4の拮抗剤 (例、AMD-3100など)、HIV-1の表面抗原に対する抗体やHIV-1のワクチンとも組み合わせて用いることができる。

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて用いる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3

15 倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせ用いる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば

20 以下に示すとおりである。

ジドブジン：100mg

ジダノシン：125～200mg

ザルシタビン：0.75mg

ラミブジン：150mg

25 スタブジン：30～40mg

サキナビル：600mg

リトナビル：600mg

インジナビル：800mg

ネルフィナビル：750mg

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人 (体重 50 Kg) 1 人当たり、化合物 (I) 約 10～300 mg を、ジド  
ブジン約 50～200 mg と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物  
5 は、それぞれ同時に投与してもよく、また 12 時間以内の時間差をおいて投与  
してもよい。

②成人 (体重 50 Kg) 1 人当たり、化合物 (I) 約 10～300 mg を、サキ  
ナビル約 300～1200 mg と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の  
薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また 12 時間以内の時間差をおいて  
10 投与してもよい。

#### 発明を実施するための裁量の形態

以下に実施例、参考例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説  
明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものでは  
15 ない。

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニ  
ング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989 年) に記載されている方法も  
しくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

以下の参考例、実施例においてカラムクロマトグラフィー用充填剤にはメル  
ク社シリカゲル 60 (70-230 または 230-400 メッシュ) を用いた。融点はヤナコ  
20 MP-J3 を用いて測定した。<sup>1</sup>H NMR スペクトルはテトラメチルシランを内部基準と  
してバリアン社 Gemini-200 (200MHz) を用いて測定した。マススペクトル (APCI-  
MS) はマイクロマス社プラットフォーム II を用いて測定した。

分取 HPLC は以下の条件で行った。

25 機器： ギルソン社 コンビナトリアルクロマトグラフィーシステム

カラム： YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm, S-5  $\mu$ m

溶離液： A) 0.1% トリフルオロ酢酸含有水, B) 0.1% トリフルオロ酢酸含有ア  
セトニトリル

0.00 分 (A / B = 90 / 10), 1.20 分 (A / B = 90 / 10), 4.40 分 (A / B = 0 / 100),

5. 60 分 (A / B = 0 / 100)

注入量: 500  $\mu$ l      流速: 25 ml / min      検出: UV 220 nm

HPLC 分析は以下の条件で行った。

機器: 島津製作所 LC-10Avp システム

5 カラム: CAPCELL PAK C18 UG120, 50 x 2.0 mm, S-3  $\mu$ m

溶離液: A) 0.1% トリフルオロ酢酸含有水, B) 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

0.00 分 (A / B = 90 / 10), 4.00 分 (A / B = 5 / 95), 5.50 分 (A / B = 5 / 95),  
5.51 分 (A / B = 90 / 10), 8.00 分 (A / B = 90 / 10)

10 流速: 0.5 ml / min      検出: UV 220 nm

参考例 1

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]アニリン二塩酸塩

4-ベンジルピペリジン (52.58g, 300mmol)、DBU (0.449ml, 3.0mmol) の THF (600ml) 溶液に攪拌下、 $-20^{\circ}\text{C}$  でアクロレイン (90%, 18.69g, 300mmol) の  
15 THF (60ml) 溶液を 10 分間かけて滴下し、 $-20^{\circ}\text{C}$  から  $-10^{\circ}\text{C}$  に上昇させながら 1 時間攪拌した。続いて  $-10^{\circ}\text{C}$  でアニリン (27.94g, 300mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (127.16g, 600mmol) を順に加えて室温まで上昇させながら  
19 時間攪拌した。氷冷下、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (900ml) を加え 30 分間攪拌後、ジエチルエーテル (400ml, 200ml  $\times$  2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグ  
20 ネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を 2-プロパノール (400ml) に溶解し攪拌下、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (200ml) を加え析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を 2-プロパノール (100ml  $\times$  3) で洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (75.66g, 198mmol) を白色結晶として得た。収率 66%。

mp  $217^{\circ}\text{C}$  (dec.)

25  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.83 (2H, br t,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, br t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.29 (2H, br t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, br d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.5 (10H, m)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.61; H, 8.00; N, 7.18. Found: C, 64.71; H, 7.92; N, 7.32.

遊離塩基 (N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]アニリン)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.85 (9H, m), 2.34 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.46 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, br d,  $J=11.8\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.45-6.65 (3H, m), 7.0-7.25 (7H, m)

5 参考例 2

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-クロロアニリン二塩酸塩

3-クロロアニリンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 41%。

mp  $202^\circ\text{C}$  (dec.)

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.53-2.01 (7H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m), 3.08-3.20 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.61-6.69 (3H, m), 7.07-7.30 (6H, m)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.39; H, 7.04; N, 6.71. Found: C, 60.33; H, 6.93; N, 6.84.

15 参考例 3

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3,4-ジクロロアニリン二塩酸塩

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 53%。

20 mp  $203^\circ\text{C}$  (dec.)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.49-1.76 (5H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.79-3.17 (6H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.17-7.30 (6H, m)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 54.92; H, 6.36; N, 6.10. Found:

25 C, 55.11; H, 6.64; N, 6.37.

参考例 4

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-4-メチルアニリン二塩酸塩

p-トルイジンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 57%。



mp 182-192°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.55 (6H, m), 7.1-7.45 (9H, m)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.34; H, 8.22; Cl, 17.53; N, 6.93.

5 Found: C, 65.24; H, 8.38; Cl, 17.37; N, 6.98.

#### 参考例 5-1

##### 4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン塩酸塩

4-フルオロベンジルブロミド(100g)と垂りん酸トリエチル(120ml)を混合し  
150°Cで 22 時間攪拌した。得られた反応液を減圧蒸留(bp 115-120°C/1.5mmHg)  
10 し 4-フルオロベンジルホスホン酸ジエチル(125g)を得た。

4-フルオロベンジルホスホン酸ジエチル(60.8g)、15-クラウン-5(4ml)の  
THF(400ml)溶液に氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム(油性, 9.75g)を加え同温  
度で 30 分間攪拌した。続けて氷冷攪拌下、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペ  
リドン(42.0g)の THF(150ml)溶液を滴下して室温で 22 時間攪拌した。氷冷下、  
15 水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し  
た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロ  
マトグラフィー(シリカゲル 650g, ヘキサン/酢酸エチル=30/1→10/1)に付した  
。目的画分を減圧濃縮して 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジリ  
デン) ピペリジン(47.0g)を得た。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.32-2.44 (4H, m), 3.37-3.53 (4H, m), 6.31  
(1H, s), 7.00-7.19 (4H, m)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジリデン) ピペリジン  
(47.0g)をメタノール(450ml)に溶解し 10%パラジウム炭素(50%含水晶, 4.7g)を  
加えて5時間接触水素添加を行った。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して 1-tert-  
25 ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン(39.9g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08-1.64 (14H, m), 2.49-2.69 (4H, m), 4.04-4.10 (2H, m),  
6.92-7.12 (4H, m)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン(39.9g)に  
4N 塩化水素酢酸エチル溶液(100ml)を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧

濃縮後、ジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(30.1g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.81 (5H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.71-2.89 (2H, m), 3.42-3.59 (2H, m), 6.93-7.07 (4H, m)

5 参考例 5-2

4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン

参考例 5-1 で得られた化合物(5.05g)に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(66ml)を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(4.20g)を得た。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.0-1.35 (2H, m), 1.35-1.7 (3H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.49 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.95-3.1 (2H, m), 6.95 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (2H, m)

参考例 5-3

N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}アニリン二塩酸

15 塩

参考例 5-2 で得られた化合物を用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 54%。

mp 230°C (dec.)

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.35-1.9 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.83 (2H, br t,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 3.11 (2H, br t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.24 (2H, br t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, br d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 6.9-7.2 (9H, m)

参考例 6

3,4-ジクロロ-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}アニリン二塩酸塩

25 参考例 5-2 で得られた化合物と 3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 48%。

mp 203-209°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.35-2.05 (7H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-3.3 (6H, m), 3.41 (2H, br d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=2.7, 8.8\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,

$J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.05-7.3 (5H, m)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 52.85; H, 5.91; N, 5.87. Found: C, 52.90; H, 6.12; N, 5.94.

#### 参考例 7

##### 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]ベンジルアミン

4-ベンジルピペリジン(10.0 g, 57 mmol)、DBU(85  $\mu\text{l}$ , 0.57 mmol)の THF(10 ml)溶液に攪拌下、 $-20^\circ\text{C}$ でアクロレイン(90%, 3.2 g, 57 mmol)の THF(2 ml)溶液を 10 分間かけて滴下し、 $-20^\circ\text{C}$ から $-10^\circ\text{C}$ に昇温させながら 1 時間攪拌した。続いて $-10^\circ\text{C}$ でベンジルアミン(6.1 g, 57 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(24.2 g, 114 mmol)を順に加えて室温まで上昇させながら 19 時間攪拌した。氷冷下、2N 水酸化ナトリウム水溶液(100 ml)を加え 30 分間攪拌後、ジエチルエーテル(100 ml, 80 ml x 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を 2-プロパノール(50 ml)に溶解し攪拌下、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加え、析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を 2-プロパノール(20 ml x 3)で洗浄後、減圧乾燥して白色結晶(6.5 g)を得た。

得られた白色結晶(2.0 g)に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え結晶を溶解し、酢酸エチル(10 ml, 8 ml x 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(1.6 g)を無色油状物として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30(2H, dt,  $J = 11.8\text{ Hz}$ , 2.4 Hz), 1.49(1H, m), 1.59 - 1.89(6H, m), 2.35(2H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 2.52(2H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 2.66(2H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 2.90(2H, d,  $J = 11.8\text{ Hz}$ ), 3.78(2H, s), 7.12 - 7.33(10H, m)

MS (APCI<sup>+</sup>) 323 ( $M + 1$ )

##### 25 参考例 8

##### N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-4-フルオロベンジルアミン

4-フルオロベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26(2H, dt,  $J = 12.0\text{ Hz}$ , 2.6 Hz), 1.51(1H, m), 1.59 -

1. 92 (6H, m), 2. 39 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2. 49 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2. 66 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2. 91 (2H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3. 74 (2H, s), 6. 94 - 7. 32 (9H, m)  
MS (APCI<sup>+</sup>) 341 (M + 1)

#### 参考例 9

#### 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-クロロベンジルアミン

3-クロロベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 29 (2H, dt,  $J = 12.0$  Hz, 3. 6 Hz), 1. 41 - 1. 91 (7H, m), 2. 38 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2. 51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2. 67 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz),  
10 2. 92 (2H, d,  $J = 11.6$  Hz), 3. 76 (2H, s), 7. 11 - 7. 33 (9H, m)  
MS (APCI<sup>+</sup>) 357 (M + 1)

#### 参考例 10

#### N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3, 4-ジクロロベンジルアミン

15 3, 4-ジクロロベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 29 (2H, dt,  $J = 12.0$  Hz, 2. 6 Hz), 1. 52 (1H, m), 1. 60 - 1. 92 (6H, m), 2. 39 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2. 51 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2. 65 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2. 92 (2H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3. 73 (2H, s), 7. 10 - 7. 43 (8H, m)  
20 MS (APCI<sup>+</sup>) 391 (M + 1)

#### 参考例 11

#### N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-2, 6-ジフルオロベンジルアミン

25 2, 6-ジフルオロベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 24 (2H, dt,  $J = 12.0$  Hz, 2. 6 Hz), 1. 52 (1H, m), 1. 55 - 1. 90 (6H, m), 2. 42 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2. 52 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2. 69 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2. 94 (2H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3. 76 (2H, s), 6. 91 - 7. 38 (8H, m)  
MS (APCI<sup>+</sup>) 359 (M + 1)

## 参考例 12

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-2-クロロベンジルアミン

2-クロロベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23(2H, dt,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ , 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.57 - 1.89(6H, m), 2.37(2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 2.48(2H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 2.63(2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 2.91(2H, d,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ ), 3.72(2H, s), 6.95 - 7.40(9H, m)  
MS (APCI $^+$ ) 357 ( $M + 1$ )

## 参考例 13

- 10 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-4-クロロベンジルアミン

4-クロロベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

- $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26(2H, dt,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ , 2.8 Hz), 1.51(1H, m), 1.59 - 1.90(6H, m), 2.39(2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 2.51(2H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 2.66(2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 2.93(2H, d,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ ), 3.72(2H, s), 6.95 - 7.33(9H, m)  
15 MS (APCI $^+$ ) 357 ( $M + 1$ )

## 参考例 14

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-4-メチルベンジルアミン

4-メチルベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

- 20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33(2H, dt,  $J = 12.2 \text{ Hz}$ , 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.56 - 1.84(6H, m), 2.25(3H, s), 2.39(2H, t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 2.52(2H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 2.70(2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 2.90(2H, d,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ ), 3.78(2H, s), 7.15 - 7.35(9H, m)  
25 MS (APCI $^+$ ) 337 ( $M + 1$ )

## 参考例 15

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-4-メトキシベンジルアミン

4-メトキシベンジルアミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33(2H, dt,  $J = 12.2$  Hz, 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.56 - 1.91(6H, m), 2.39(2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.48(2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.69(2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.91(2H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3.80(2H, s), 3.94(3H, s), 7.12 - 7.47(9H, m)

5 MS (APCI $^+$ ) 353 ( $M + 1$ )

#### 参考例 16

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル](シクロヘキシルメチル)アミン

(シクロヘキシルメチル)アミンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(2H, t,  $J = 10.4$  Hz), 1.17 - 1.30(7H, m), 1.53 - 1.94(11H, m), 2.35(2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.50 - 2.53(4H, m), 2.66(2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.90(2H, d,  $J = 11.8$  Hz), 7.09 - 7.21(5H, m)

MS (APCI $^+$ ) 329 ( $M + 1$ )

15 参考例 17

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル](3-ピリジルメチル)アミン

3-(アミノメチル)ピリジンを用いて参考例 7 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30(2H, dt,  $J = 11.8$  Hz, 2.4 Hz), 1.49(1H, m), 1.51 - 1.95(6H, m), 2.39(2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.54(2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.69(2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.92(2H, d,  $J = 12.2$  Hz), 3.79(2H, s), 7.15 - 7.19(7H, m), 8.25(1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.54(1H, d,  $J = 1.8$  Hz)

MS (APCI $^+$ ) 324 ( $M + 1$ )

#### 参考例 18-1

25 4-[[1-(トリフルオロアセチル)-4-ピペリジニル]メチル]ベンゼンスルホンクロリド

1-(トリフルオロアセチル)-4-ベンジルピペリジン(29.2 g, 108 mmol)と塩化メチレン(10 ml)の混合液にクロロスルホン酸(36 ml, 539 mmol)を $-10^\circ\text{C}$ で1時間かけて滴下した。混液を $0^\circ\text{C}$ で1時間次いで室温で1時間攪拌した。反応液を

氷冷水(500 ml)に注ぎ込み、塩化メチレン(200 ml x 2)で抽出し、5%重曹水(500 ml)、飽和食塩水(500 ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100 g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/20→1/5)に付して精製すると表題化合物  
5 (16.5 g, 41 %)を無色粉末晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26-1.39 (2H, m), 1.75-2.05 (3H, m), 2.66-2.78 (1H, m), 2.48 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.01-3.15 (1H, m), 3.98-4.10 (1H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz)

#### 参考例 18-2

10 4-[[4-[[1-(トリフルオロアセチル)-4-ピペリジニル]メチル]フェニル]スルホニル]モルホリン

参考例 18-1 で得られた化合物(1.5 g, 4.1 mmol)の THF(10 ml)溶液にモルホリン(0.88 ml, 10.1 mmol)を 0℃で加え、混合液を 1 時間室温で攪拌した。得られた反応液を 1N 塩酸で希釈し、これを酢酸エチル(50 ml)で抽出した。有機層を飽  
15 和食塩水(50 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20 g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/5→1/1)で精製すると表題化合物(1.37 g, 80 %)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17-1.38 (2H, m), 1.73-1.94 (3H, m), 2.66 (2H, d, J =  
20 7.0 Hz), 2.68-2.78 (1H, m), 3.00 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.01-3.15 (1H, m), 3.76 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.98-4.10 (1H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.4 Hz)

#### 参考例 18-3

4-[[4-(4-ピペリジニルメチル)フェニル]スルホニル]モルホリン

25 参考例 18-2 で合成した化合物(1.3 g, 3 mmol)、1M 炭酸カリウム水溶液(10 ml)とメタノール(20 ml)の混合液を 5 時間室温で攪拌した。反応液に飽和食塩水(20 ml)を加え、これを塩化メチレン(20 ml x 2)、ジエチルエーテル(20 ml)で順次抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去すると表題化合物(937 mg, 48 %)を無色粉末晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21-1.82 (5H, m), 2.60-2.71 (4H, m), 3.00 (4H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.19-3.26 (2H, m), 3.75 (4H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 5.08 (1H, brs), 7.32 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ )

#### 参考例 18-4

- 5 N-(3-{4-[4-(4-モルホリニルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)アニリン二塩酸塩

参考例 18-3 で得られた化合物を用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 30%。

- 10 遊離塩基:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 - 2.10 (9H, m), 2.47 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.89 - 3.06 (6H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 3.68 - 3.80 (4H, m), 6.57 - 6.72 (3H, m), 7.14 - 7.22 (2H, m), 7.33 (2H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ )

#### 参考例 19-1

4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]ベンゼンスルホニルクロリド

- 15 クロロスルホン酸 (92mL) に  $0^\circ\text{C}$  で攪拌下、1-アセチル-4-ベンジルピペリジン (60.00g) のジクロロメタン (100mL) 溶液を 1 時間かけて滴下した後、 $0^\circ\text{C}$  で 30 分間、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水 (1L) に注ぎ、ジクロロメタン (500mL, 250mL) で抽出した。有機層を 5%炭酸ナトリウム水溶液 (500mL x 2)、飽和食塩水 (250mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 250g, 酢酸エチル) に付し、目的画分を減圧濃縮して表題化合物 (54.22g) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.35 (2H, m), 1.6-1.95 (3H, m), 2.09 (3H, s), 2.35-2.65 (1H, m), 2.68 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.15 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.5-4.75 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.97 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

- 25 参考例 19-2

1-アセチル-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン

亜硫酸ナトリウム (4.57g) と炭酸水素ナトリウム (6.10g) の水 (40mL) 溶液に  $75^\circ\text{C}$  で攪拌下、4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]ベンゼンスルホニルクロリド (11.46g) を少しずつ加えた後、 $75^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。クロロ酢酸 (5.14g)



と 50%水酸化ナトリウム水溶液(4.4mL)を加えて加熱還流下、20 時間攪拌した。0℃で 1N 塩酸(20mL)を加え酢酸エチル(60mL, 30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL x 2)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付し、目的画分を減圧濃縮して表題化合物(8.76g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.35 (2H, m), 1.55-1.95 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.4-2.6 (1H, m), 2.66 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.9-3.1 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.7-3.9 (1H, m), 4.55-4.7 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

#### 10 参考例 19-3

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン塩酸塩

1-アセチル-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン(8.76g)と濃塩酸(100mL)の混合物を加熱還流下、4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し 2-プロパノール(100mL)を加え減圧濃縮した。残留物に 2-プロパノール(50mL)を加え加熱還流下、30 分間攪拌した。室温まで冷却し沈殿物をろ取し、沈殿物を 2-プロパノールで洗浄、減圧乾燥して表題化合物(7.51g)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.3-1.6 (2H, m), 1.75-2.1 (3H, m), 2.75 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.8-3.05 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.25-3.45 (2H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )

#### 20 参考例 19-4

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン塩酸塩(1000mg)を水(10mL)に溶解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を 0℃で加え、水層をジクロロメタン(10mL x 3)で抽出した。有機層を炭酸カリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテル(10mL)を加え沈殿物をろ取した。沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(712mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07-1.27 (2H, m), 1.50-1.73 (3H, m), 2.48-2.61 (2H, m), 2.62 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.03-3.08 (2H, m), 3.05 (3H, s), 7.34 (2H, d,

J=8.4Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz)

#### 参考例 19-5

N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)アニリン二塩酸塩

- 5 4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 30%

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.59 - 2.35 (7H, m), 2.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.86 - 3.05 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.22 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.48 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.59 - 3.68 (2H, m), 6.63 - 6.75 (3H, m), 7.10 - 7.25 (2H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz)

10

#### 参考例 20

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-4-シアノアニリン

4-シアノアニリンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19-1.39 (2H, m), 1.45-1.96 (7H, m), 2.42-2.49 and 2.56-2.60 (2H and 2H, m), 2.90-2.97 and 3.15-3.24 (2H and 2H, m), 6.17-6.30 (1H, br s), 6.45 (2H, d, J=9.0Hz), 7.14-7.42 (7H, m).

15

#### 参考例 21

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-シアノアニリン

3-シアノアニリンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.40 (2H, m), 1.41-1.95 (7H, m), 2.42-2.49 and 2.56-2.60 (2H and 2H, m), 2.91-2.98 and 3.11-3.19 (2H and 2H, m), 6.68-6.74 (2H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.14-7.30 (6H, m).

20

#### 参考例 22

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピリジンアミン

- 25 3-アミノピリジンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 38%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17-1.93 (9H, m), 2.45 (2H, t, J=6.6Hz), 2.56 (2H, d, J=6.6Hz), 2.93 (2H, m), 3.17 (2H, t, J=6.2Hz), 5.20 (1H, bs), 6.81 (1H, m), 7.03-7.33 (6H, m), 7.91 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.8Hz), 7.99 (1H, d, J=2.6Hz).

## 参考例 23-1

tert-ブチル 4-(4-メトキシカルボニルベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート

- メチル 4-(ブROMOメチル)ベンゾエート(25 g, 109 mmol)及び亜リン酸トリ  
5 エチル(24.3 ml, 142 mmol)の混合液を 150℃で 24 時間攪拌した。得られた反応液を減圧蒸留(165-172 °C, 1mmHg)し、4-(メチルカルボニル)ベンジルホスホン酸ジエチル(21.5 g, 69 %)を得た。

- 4-(メチルカルボニル)ベンジルホスホン酸ジエチル(20.5 g, 71.5 mmol)及び  
15-クラウン-5(1.4 ml, 7.1 mmol)の THF(120 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%  
10 油性, 2.9 g, 71.5 mmol)を 0℃で加え、同温度で 0.5 時間攪拌した。これに tert-  
ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート(11.9 g, 59.6 mmol)の THF(45  
ml)溶液を 0℃で 10 分かけて滴下し、室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水(200  
ml)に注ぎ込み、酢酸エチル(100 ml x 2)で抽出した。抽出液を 5%重曹水(100 ml)  
、飽和食塩水(100 ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮  
15 した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで(シリカゲル 200 g, 酢  
酸エチル/ヘキサン=1/10)精製すると、tert-ブチル 4-(4-メトキシカルボニル  
ベンジリデン)ピペリジン-1-カルボキシレート(6.9 g, 35 %)を無色粉末晶とし  
て得た。

- tert-ブチル 4-(4-メトキシカルボニルベンジリデン)ピペリジン-1-カルボ  
20 キシレート(6 g, 18 mmol)のメタノール(150 ml)溶液を 10%パラジウム炭素(50 %  
含水, 1 g)存在下、室温で水素還元を 5 時間行った。触媒を濾去し、濾液を減  
圧濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 90 g,  
酢酸エチル/ヘキサン=1/10)で精製すると表題化合物(6.1 g, 100 %)を淡黄色油  
状物として得た。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.42 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.55-1.77 (3H, m), 2.59  
(2H, d, J = 7.0Hz), 2.57-2.69 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.04-4.18 (2H, m),  
7.21 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.0Hz)

## 参考例 23-2

4-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]メチル}安息香酸

参考例 23-1 で得られた化合物 (3 g, 9 mmol)、エタノール (30 ml) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml) の混合液を 80℃ で 5 時間攪拌した。得られた反応液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製すると表題化合物 (2.9 g, 99 %) を  
5 白色粉末晶として得られた。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08-1.26 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.57-1.77 (3H, m), 1.26-2.70 (2H, m), 2.61 (2H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 4.05-4.11 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.03 (2H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ )

#### 参考例 23-3

10 tert-ブチル 4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート

参考例 23-2 で得られた化合物 (8.6 g, 22.7 mmol) の DMF (160 ml) 溶液にヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (3.6 g, 27 mmol)、塩化アンモニウム (1.9 g, 35.1 mmol)、トリエチルアミン (4.9 ml, 35.1 ml) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (6.7 g, 35.1 mmol) を 0℃ で加え、20 時間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 (200 ml) を加え、これを酢酸エチル (200 ml x 2) で抽出した。抽出液を 0.5N 塩酸 (200 ml)、5% 重曹水 (200 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 200 g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→3/1) で精製し、ヘキサンで再結晶すると表題化合物 (8.1 g, 94 %) を無色粉末晶として得た。  
15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.56-1.76 (3H, m), 2.59 (2H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 2.57-2.69 (2H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 5.50-6.20 (2H, br), 7.22 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ )

25 参考例 23-4

#### 4-(4-ピペリジニルメチル)ベンズアミド塩酸塩

参考例 23-3 で得られた化合物 (8.1 g, 25.4 mmol) のメタノール (120 ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (120 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル-酢酸エチル (1/1, 20

ml)から結晶化すると表題化合物(5.97 g, 73 %)を無色粉末晶として得られた。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.25-1.56 (2H, m), 1.82-2.01 (3H, m), 2.68 (2H, d,  $J$  = 6.8Hz), 2.88-3.01 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 7.31 (2H, d,  $J$  = 8.4Hz), 7.82 (2H, d,  $J$  = 8.4Hz)

#### 5 参考例 23-5

4-(4-ピペリジニルメチル)ベンズアミド

1N 水酸化ナトリウム水溶液(86 ml)に参考例 23-4 で得られた化合物(10 g, 39.3 mmol)を  $0^\circ\text{C}$  で加え、室温で1時間攪拌した。生じた沈殿物を濾取すると表題化合物を無色粉末晶(5.96 g, 70 %)として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07-1.30 (2H, m), 1.58-1.75 (4H, m), 2.48-2.60 (4H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 5.70-6.40 (2H, br), 7.23 (2H, d,  $J$  = 7.4Hz), 7.74 (2H, d,  $J$  = 7.4Hz)

#### 参考例 23-6

4-[[1-(3-アニリノプロピル)-4-ピペリジニル]メチル]ベンズアミド塩酸塩

15 参考例 23-5 で得られた化合物とアニリンを用いて参考例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 20%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.49-1.68 (2H, m), 1.80-2.01 (3H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.69 (2H, d,  $J$  = Hz), 2.89-3.01 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 3.46-3.60 (4H, m), 7.31 (2H, d,  $J$  = 8.0Hz) 7.43-7.61 (5H, m), 7.82 (2H, d,  $J$  = 8.0Hz)

#### 20 実施例 1

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-N'-フェニルウレア塩酸塩

フェニルイソシアナート( $163 \mu\text{l}$ , 1.5mmol)の THF(15ml)溶液に攪拌下、参考例 1 で得られた化合物(381mg, 1.0mmol)、トリエチルアミン( $308 \mu\text{l}$ , 2.2mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液を室温で1時間かけて加え、その後、室温で12時間攪拌した。ジクロロメタン(50ml)を加えた後、飽和重曹水(50ml)で2回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、ヘキサン/酢酸エチル=1/1 $\rightarrow$ 0/1)に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(2ml)に溶解し、4N 塩化水素酢

酸エチル溶液(2ml)を加え、5分間攪拌後、減圧濃縮した。残留物にヘキサン(5ml)を加え沈殿物を濾取、減圧乾燥して表題化合物(382mg, 0.82mmol)を白色アモルフラスとして得た。収率 82%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.95 (7H, m), 2.54-2.57 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.42-3.80 (2H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 6.95-7.55 (15H, m), 7.85 (1H, s)

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 0.75 H<sub>2</sub>O: C, 70.42; H, 7.71; N, 8.80. Found: C, 70.43; H, 7.31; N, 8.74.

### 実施例 2

10 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア

参考例 1 で得られた化合物(22.9g, 60mmol)、トリエチルアミン(18.5ml, 132mmol)のジクロロメタン(500ml)溶液に攪拌下、4-クロロフェニルイソシアナート(13.8g, 90mmol)を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水(400ml)で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 500g、ヘキサン/酢酸エチル=1/1→0/1)に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテル(45ml)から再結晶操作を行い、析出してきた沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(13.8g, 30mmol)を白色結晶として得た。収率 50%。

mp 101-103°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23-1.46 (2H, m), 1.46-1.90 (7H, m), 2.36 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51 (2H, d, J=6.6Hz), 2.82-2.90 (2H, m), 3.77 (2H, t, J=7.3Hz), 6.66 (1H, br), 7.1-7.52 (14H, m)

25 Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 72.79; H, 6.98; Cl, 7.67; N, 9.09. Found: C, 72.41; H, 6.97; Cl, 7.72; N, 8.98.

### 実施例 3

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(3-クロロフェニル)-N-フェニルウレア塩酸塩

3-クロロフェニルイソシアナートを用いて実施例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 72%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.45-1.86 (7H, m), 2.49-2.53 (2H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 6.94-6.70 (1H, m), 7.15-7.50 (12H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.15 (1H, s)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 65.11; H, 6.83; N, 8.14. Found: C, 65.20; H, 6.69; N, 7.95.

#### 実施例 4

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-メチルフェニル)-N-フェニルウレア塩酸塩

p-トリルイソシアナートを用いて実施例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 75%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.45-1.91 (7H, m), 2.21 (3H, s), 2.49-2.53 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.35-3.44 (2H, m), 3.68-3.76 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.15-7.50 (12H, m), 7.75 (1H, s)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.75 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 70.85; H, 7.69; N, 8.55. Found: C, 70.85; H, 7.67; N, 8.42.

#### 実施例 5

N'-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニルウレア塩酸塩

ベンジルイソシアナートを用いて実施例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 67%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40-1.81 (7H, m), 2.53-2.56 (2H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 4.20 (2H, s), 7.18-7.54 (15H, m)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 71.51; H, 7.66; N, 8.63. Found: C, 71.60; H, 7.74; N, 8.46.

#### 実施例 6

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-フェ

## ニルウレア

シクロヘキシルイソシアナートを用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 72%。

mp 106-108°C

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.8-1.95 (19H, m), 2.30 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.50 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, br d,  $J=11.8\text{Hz}$ ), 3.4-3.75 (1H, m), 3.68 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.5 (10H, m)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}$ : C, 77.55; H, 9.07; N, 9.69. Found: C, 77.65; H, 8.96; N, 9.75.

## 10 実施例 7

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-N'-プロピルウレア

プロピルイソシアナートを用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 92%。

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.1-1.95 (11H, m), 2.33 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, br d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.05-3.2 (2H, m), 3.71 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.55-4.7 (1H, m), 7.1-7.5 (10H, m)

## 実施例 8

- 20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-N'-(4-クロロフェニル)ウレア塩酸塩

参考例 2 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 27%。

- 25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.40-1.91 (7H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 7.15-7.50 (13H, m), 8.34 (1H, s)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$ : C, 61.04; H, 6.22; N, 7.63. Found: C, 60.80; H, 6.20; N, 7.73.

## 実施例 9

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-



## (3, 4-ジクロロフェニル)ウレア

参考例 3 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 78%。

mp 128-131°C

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.39 (2H, t, J=6.8Hz), 2.51 (2H, d, J=6.2Hz), 2.88 (2H, br d, J=11.8Hz), 3.78 (2H, t, J=6.6Hz), 7.05-7.4 (10H, m), 7.41 (1H, d, J=2.6Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, br s)

## 実施例 10

N-[3-(4-ペンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-

- 10 (4-メチルフェニル)ウレア塩酸塩

参考例 4 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 87%。

- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.2-1.95 (7H, m), 2.34 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-3.5 (6H, m), 3.68 (2H, t, J=6.8Hz), 7.1-7.35 (11H, m), 7.44 (2H, d, J=9.2Hz),  
15 7.93 (1H, s)

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O: C, 66.79; H, 6.96; Cl, 13.60; N, 8.06. Found: C, 66.84; H, 6.99; Cl, 13.51; N, 7.95.

## 実施例 11

N'-(4-クロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]

- 20 プロピル}-N-フェニルウレア

参考例 5 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 94%。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.36 (2H, br t, J=7.3Hz), 2.48 (2H, d, J=6.6Hz), 2.86 (2H, br d, J=11.6Hz), 3.77 (2H, t, J=7.1Hz), 6.60 (1H, br  
25 s), 6.85-7.55 (13H, m)

## 実施例 12

N'-(4-クロロフェニル)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}ウレア

参考例 6 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合

成した。収率 79%。

mp 113-115°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.40 (2H, br t, J=6.6Hz), 2.48 (2H, d, J=6.6Hz), 2.89 (2H, br d, J=11.4Hz), 3.78 (2H, t, J=6.8Hz), 6.9-7.4 (9H, m), 7.42 (1H, d, J=2.6Hz), 7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, br s)

### 実施例 13

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(1-ナフチル)-N-フェニルウレア

1-ナフチルイソシアナートを用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 74%。

mp 124-127°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0-1.95 (9H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.39 (2H, d, J=6.6Hz), 2.86 (2H, br d, J=11.4Hz), 3.88 (2H, t, J=7.3Hz), 7.0-7.3 (6H, m), 7.3-7.65 (10H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m)

Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O: C, 80.47; H, 7.39; N, 8.80. Found: C, 80.33; H, 7.21; N, 8.83.

### 実施例 14

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(2,6-ジメチルフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 7 で得られた化合物(16.1 mg, 50 μmol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14 μl, 100 μmol)を室温に加え、さらに、2,6-ジメチルフェニルイソシアナート(11.0 mg, 75 μmol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut 社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1 時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut 社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1 時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取 HPLC により精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(15.1 mg)を無色油状物として得た。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間 3.448 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 470 (M + 1)

#### 実施例 15

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(2-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

2-クロロフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 3.537 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 476 (M + 1)

#### 10 実施例 16

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-フルオロフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 3.464 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 460 (M + 1)

#### 実施例 17

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-メチルチオフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

20 4-メチルチオフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間 3.587 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 488 (M + 1)

#### 実施例 18

25 N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(1-ナフチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

1-ナフチルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間 3.570 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 492 (M + 1)

#### 実施例 19

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(3-メチルフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 5 3-メチルフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間 3.549 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 456 (M + 1)

#### 実施例 20

- 10 N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

2,6-ジフルオロフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.361 分)

- 15 MS (APCI<sup>+</sup>) 478 (M + 1)

#### 実施例 21

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(2,4-ジメトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 20 2,4-ジメトキシフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間 3.482 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 502 (M + 1)

#### 実施例 22

- 25 N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 3.760 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 510 (M + 1)

## 実施例 23

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

5 4-クロロフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間 3.551 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 476 (M + 1)

## 実施例 24

10 N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

3,4-ジクロロフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間 3.613 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 510 (M + 1)

## 15 実施例 25

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-イソプロピルフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-イソプロピルフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

20 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 95 % (保持時間 3.764 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 484 (M + 1)

## 実施例 26

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-ニトロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

25 4-ニトロフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間 3.775 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 487 (M + 1)

## 実施例 27

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-ブロモフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-ブロモフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

- 5 HPLC 分析 (220 nm): 純度 93 % (保持時間 3.485 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 520 (M + 1)

#### 実施例 28

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 10 4-メトキシフェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 3.405 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 472 (M + 1)

#### 実施例 29

- 15 N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-プロピル]-N'-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

2-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.637 分)

- 20 MS (APCI<sup>+</sup>) 526 (M + 1)

#### 実施例 30

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 25 参考例 8 で得られた化合物(16.1 mg, 50  $\mu$  mol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14  $\mu$  l, 100  $\mu$  mol)を室温に加え、さらに、4-クロロフェニルイソシアナート(11.5 mg, 75  $\mu$  mol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut 社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1 時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を

減圧濃縮し、ジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut 社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取 HPLC により精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(13.9 mg)を無色油状物として得た。

- 5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.564 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 494 (M + 1)

#### 実施例 31

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロベンジル)-N'-(4-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 10 参考例 9 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間 3.582 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 510 (M + 1)

#### 実施例 32

- 15 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 10 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間 3.637 分)

- 20 MS (APCI<sup>+</sup>) 544 (M + 1)

#### 実施例 33

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-フルオロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 25 参考例 8 で得られた化合物(16.1 mg, 50  $\mu$  mol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14  $\mu$  l, 100  $\mu$  mol)を室温に加え、さらに、4-メトキシフェニルイソシアナート(11.2 mg, 75  $\mu$  mol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、ジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut 社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残留

物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut 社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取 HPLC により精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(12.6 mg)を無色油状物として得た。

- 5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間 3.471 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 490 (M + 1)

#### 実施例 34

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 10 参考例 9 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.483 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 506 (M + 1)

#### 実施例 35

- 15 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 10 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間 3.521 分)

- 20 MS (APCI<sup>+</sup>) 540 (M + 1)

#### 実施例 36

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(4-フルオロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 25 参考例 8 で得られた化合物(16.1 mg, 50  $\mu$  mol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14  $\mu$  l, 100  $\mu$  mol)を室温に加え、さらに、シクロヘキシルイソシアナート(9.4 mg, 75  $\mu$  mol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、ジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut 社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残留



物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut 社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取 HPLC により精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(12.2 mg)を無色油状物として得た。

- 5 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.500 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 466 (M + 1)

#### 実施例 37

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロベンジル)-N'-シクロヘキシルウレア トリフルオロ酢酸塩

- 10 参考例 9 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.579 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 482 (M + 1)

#### 実施例 38

- 15 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(3,4-ジクロロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 10 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.753 分)

- 20 MS (APCI<sup>+</sup>) 516 (M + 1)

#### 実施例 39

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 25 参考例 11 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 3.623 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 512 (M + 1)

#### 実施例 40

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2-クロロベンジル)-N'-

(4-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 12 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.588 分)

5 MS (APCI<sup>+</sup>) 510 (M + 1)

実施例 41

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-クロロベンジル)-N'-(4-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

10 参考例 13 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.595 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 510 (M + 1)

実施例 42

15 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-メチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 14 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間 3.841 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 490 (M + 1)

20 実施例 43

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 15 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

25 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 95 % (保持時間 3.521 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 506 (M + 1)

実施例 44

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 11 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.511 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 508 (M + 1)

5 実施例 45

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2-クロロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 12 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

10 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.469 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 506 (M + 1)

実施例 46

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-クロロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

15 参考例 13 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.475 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 506 (M + 1)

実施例 47

20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-メトキシフェニル)-N-(4-メチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 14 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間 3.719 分)

25 MS (APCI<sup>+</sup>) 486 (M + 1)

実施例 48

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-メトキシベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 15 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を

合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 3.403 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 502 (M + 1)

#### 実施例 49

- 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(2,6-ジフルオロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 11 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 88 % (保持時間 3.549 分)

- 10 MS (APCI<sup>+</sup>) 484 (M + 1)

#### 実施例 50

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2-クロロベンジル)-N'-シクロヘキシルウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 12 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を

- 15 合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 3.521 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 482 (M + 1)

#### 実施例 51

- 20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-クロロベンジル)-N'-シクロヘキシルウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 13 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.515 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 482 (M + 1)

- 25 実施例 52

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(4-メチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 14 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間 3.776 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 462 (M + 1)

#### 実施例 53

- 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(4-メ  
トキシベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 15 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.448 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 478 (M + 1)

#### 10 実施例 54

{N'-ベンジル-N'-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]ウレイド}酢  
酸エチル トリフルオロ酢酸塩

イソシアナト酢酸エチルを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

- 15 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間 2.883 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 452 (M + 1)

#### 実施例 55

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-tert-ブチル  
ウレア トリフルオロ酢酸塩

- 20 tert-ブチルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.531 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 422 (M + 1)

#### 実施例 56

- 25 N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-[(1S)-1-(1-  
ナフチル)エチル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

(1S)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.800 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 520 (M + 1)

実施例 57

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-ヘキシルウ  
レア トリフルオロ酢酸塩

- 5     ヘキシルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.732 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 450 (M + 1)

実施例 58

- 10    N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキ  
シルウレア トリフルオロ酢酸塩

シクロヘキシルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.598 分)

- 15    MS (APCI<sup>+</sup>) 448 (M + 1)

実施例 59

(2S)-2-{N'-ベンジル-N'-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]ウレ  
イド}グルタル酸ジエチル トリフルオロ酢酸塩

- 20    (2S)-2-イソシアナトグルタル酸ジエチルを用いて実施例 14 と同様の方法で  
表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.501 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 552 (M + 1)

実施例 60

- 25    N, N'-ジベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]ウレア ト  
リフルオロ酢酸塩

ベンジルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.491 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 456 (M + 1)

## 実施例 61

(2S)-2-{N'-ベンジル-N'-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]ウレイド}-4-メチルペンタン酸メチル トリフルオロ酢酸塩

- (2S)-2-イソシアナト-4-メチルペンタン酸メチルを用いて実施例 14 と同様の  
5 方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.587 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 494 (M + 1)

## 実施例 62

- N'-(1-アダマンチル)-N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロ  
10 ピル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

1-アダマンチルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物  
を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.969 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 500 (M + 1)

- 15 実施例 63

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(3-イソプロ  
ペニル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

3-イソプロペニル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジルイソシアナートを用いて実施例  
14 と同様の方法で表題化合物を合成した。

- 20 HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.987 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 524 (M + 1)

## 実施例 64

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-プロピルウ  
レア トリフルオロ酢酸塩

- 25 プロピルイソシアナートを用いて実施例 14 と同様の方法で表題化合物を合成  
した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.318 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 408 (M + 1)

## 実施例 65

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(シクロヘキシルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 16 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

5 HPLC 分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 3.917 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 482 (M + 1)

実施例 66

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

10 参考例 17 で得られた化合物を用いて実施例 30 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 2.879 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 477 (M + 1)

実施例 67

15 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(シクロヘキシルメチル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 16 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間 2.946 分)

20 MS (APCI<sup>+</sup>) 478 (M + 1)

実施例 68

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 17 で得られた化合物を用いて実施例 33 と同様の方法で表題化合物を合成した。

25 HPLC 分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 1.917 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 473 (M + 1)

実施例 69

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(シク



ロヘキシルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例 16 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.842 分)

5 MS (APCI<sup>+</sup>) 454 (M + 1)

実施例 70

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(3-ピ  
リジルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

10 参考例 17 で得られた化合物を用いて実施例 36 と同様の方法で表題化合物を  
合成した。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 2.801 分)

MS (APCI<sup>+</sup>) 449 (M + 1)

実施例 71

15 N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(4-モルホリニルスルホニル)ベンジル]-  
1-ピペリジニル}プロピル)-N-フェニルウレア塩酸塩

参考例 18-4 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を  
合成した。収量 54%。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.09 - 1.27 (1H, m), 1.49 - 1.74 (2H, m), 1.81 - 2.06 (4H,  
m), 2.75 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.94 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.19 (2H, t, J =  
20 6.4 Hz), 3.29 - 3.32 (2H, m), 3.55 - 3.62 (2H, m), 3.70 (4H, t, J = 4.6  
Hz), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.20 - 7.33 (5H, m), 7.40 - 7.58 (7H, m),  
7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz)

実施例 72

25 N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピ  
リジニル}プロピル)-N-フェニルウレア塩酸塩

参考例 19-5 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を  
合成した。収量 57%。

遊離塩基 : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 - 2.18 (9H, m), 2.39 - 2.54 (2H, m), 2.62  
(2H, d, J = 5.6 Hz), 2.88 - 3.03 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.77 (2H, t, J =

7.4 Hz), 6.43 (1H, s), 7.16 – 7.53 (11H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz)

#### 実施例 73

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-シアノフェニル)ウレア

- 5 参考例 20 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 67%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.40 (2H, m), 1.48-2.04 (7H, m), 2.28-2.60 (4H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.2Hz), 7.05-7.45 (11H, m), 7.68 (2H, d, J=8.8Hz), 8.90 (1H, brs).

#### 10 実施例 74

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-シアノフェニル)ウレア塩酸塩

参考例 21 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 57%。

- 15 遊離塩基: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.40 (2H, m), 1.45-1.81 (5H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.38-2.57 (4H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=6.4Hz), 7.07-7.40 (11H, m), 7.44-7.60 (2H, m), 8.53 (1H, brs).

#### 実施例 75

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-20 ピリジニル)ウレア塩酸塩

- 25 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピリジンアミン (400mg) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に 4-クロロフェニルイソシアナート (297mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (15ml) と飽和重曹水 (15ml) を加えた。有機層を分取し、水 (10ml) と飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g) を用いて精製し、酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出される画分を集めて減圧濃縮した。残留物に 4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.0ml) を加え、析出物を濾取し、減圧乾燥して表題化合物 (555mg、収率 76.0%) を得た。

遊離塩基:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43-1.86 (9H, m), 2.43 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.51 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.90 (3H, m), 3.82 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.09-7.40 (10H, m), 7.64 (1H, m), 8.01 (1H, bs), 8.52-8.58 (2H, m).

#### 実施例 76

- 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア塩酸塩

4-クロロフェニルイソシアナートを用いて実施例 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 60%。

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.3-2.0 (7H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-3.5 (6H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 7.1-7.55 (14H, m), 8.08 (1H, s)

#### 実施例 77

4-{[1-(3-{[(4-クロロアニリノ)カルボニル]アニリノ}プロピル)-4-ピペリジニル]メチル}ベンズアミド

- 15 参考例 23-6 で得られた化合物を用いて実施例 2 と同様の方法で表題化合物を合成した。収率 58%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17-1.39 (2H, m), 1.40-1.90 (7H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.56 (2H, d,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 2.83-2.88 (2H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 5.40-6.20 (2H, br), 6.58 (1H, brs), 7.16-7.51 (11H, m), 7.14 (2H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ )

#### 実験例

- 20 (1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

ヒト脾臓 cDNA から PCR 法で CCR5 遺伝子のクローニングを行った。

0.5 ng の脾臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Samson らが報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) している CCR5 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

- 25 5'-CAGGATCCGATGGATTATCAAGTGTCAGTCCAA-3' と

5'-TCTAGATCACAAGCCCACAGATATTTCTGCTCC-3' を

各 25 pmol ずつ添加し、TaKaRa EX T aq (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。

そのPCR産物をアガロースゲル電気泳動し、約1.0 kb のDNA断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5 遺伝子をクローニングした。

## (2) ヒトCCR5 発現用プラスミドの作製

- 5 上記で得られたプラスミドを制限酵素XbaI (宝酒造) とBamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約1.0 kb のDNA断片を回収した。そのDNA断片とXbaI とBamHI で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pCKR5を得た。
- 10

## (3) ヒトCCR5 発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

- 10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750 ml (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO-K1細胞を0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキュベットに $8 \times 10^6$  細胞と10  $\mu$ g のヒトCCR5 発現用プラスミド pCKR5を加え、
- 15 電圧0.25 kV、キャパシタンス960  $\mu$ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を500  $\mu$ g/ml になるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 $10^4$  細胞/ml となるように希釈して96 ウエルプレート (ベクトンディキンソン) に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。
- 20
- 25

次に、得られたジェネティシン耐性株を96 ウエルプレート (ベクトンディキンソン) で培養した後、耐性株の中からCCR5 発現細胞を選択した。即ち

- 、200 pMの $[^{125}\text{I}]$ -RANTES（アマーシャム）をリガンドとして添加したアッセイバッファー（0.5%BSA, 20 mM HEPES（和光純薬, pH 7.2）を含むハムF12培地）中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、1M NaOHを50  $\mu$ l/ウェルで添加し攪拌して、 $\gamma$ -カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CHO/CCR5株を選択した。

#### （4）CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

- 96ウェルマイクロプレートに $5 \times 10^4$ 細胞/ウェルでCHO/CCR5株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物（1  $\mu$ M）含んだアッセイバッファーを各ウェルに加え、リガンドである $[^{125}\text{I}]$ -RANTES（アマーシャム）を100 pMになるように添加後、室温で40分間反応した。次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、200  $\mu$ lのマイクロシンチー20（パッカード）を各ウェルに加え、トップカウント（パッカード）で放射活性を計測した。
- 前記の方法に従って、試験化合物のCCR5結合阻害率を測定した。結果を〔表1〕に示す。

実施例番号	1.0 $\mu$ Mにおける阻害率 (%)
1	96
7	92
10	100
12	92
13	67
71	98
72	94

#### （5）MAGI-CCR5細胞へのHIV-1感染阻止効果

HIV-1 LTRの下流に $\beta$ -ガラクトシターゼ遺伝子を連結したプラ

スミドをCD4陽性のHeLa細胞に導入し、さらにヒトCCR5遺伝子を導入した形質転換細胞MAGI-CCR5を用いて、HIV-1感染の程度をβ-ガラクトシターゼ活性(5-ブromo-4-クロロ-3-インドリル-β-D-ガラクトピラノシドの分解による青色発色)を指標に判定した。具体的には、MAGI-CCR5細胞を10%血清含有DMEM培地で $5 \times 10^4$ /mlに調整し、200μlずつ96穴プレートの各ウェルに播種した。37℃で一夜培養後、培地を吸引除去して、0.32μMの薬剤を含む上記培地100μlと300PFUのHIV-1Ba-L株を含む上記培地100μlを添加し(薬物最終濃度は0.16μM)、37℃で2日間培養した。培地を吸引除去した後、細胞固定液(1%ホルムアルデヒド、0.2%グルタルアルデヒドを含むPBS)を200μl添加して室温で5分間放置後、PBSで2回洗浄した。染色液(4μM potassium ferrocyanide, 4μM potassium ferricyanide, 2μM MgCl<sub>2</sub>, 0.4mg/ml X-galを含むPBS)を100μl添加して37℃で50分間放置後、PBSで2回洗浄した。顕微鏡で青色に発色した細胞数を数えてHIV-1感染細胞数とした。この方法でHIV-1感染阻害率を測定した結果、実施例76で得られた化合物の感染阻害率は98%であった。

本発明における化合物(I)を有効成分として含有するCCR5拮抗剤(例、HIV感染症予防治療剤、AIDS予防治療剤など)は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

#### 製剤例

##### 1. カプセル剤

	(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
	(2) ラクトース	70mg
25	(3) 微結晶セルロース	9mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg
	1カプセル	120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

- |                     |        |
|---------------------|--------|
| (1) 実施例 10 で得られた化合物 | 40 mg  |
| (2) ラクトース           | 58 mg  |
| (3) コーンスターチ         | 18 mg  |
| 5 (4) 微結晶セルロース      | 3.5 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム    | 0.5 mg |

1錠 120 mg

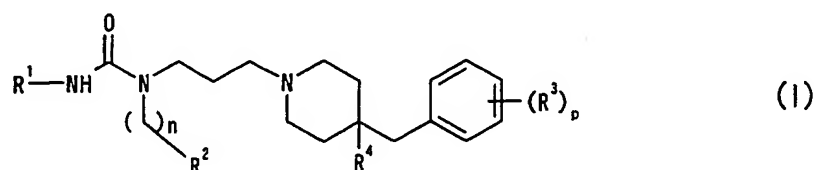
- (1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。
- 10

## 産業上の利用可能性

- 本発明の式 (I) で表される化合物又はその塩は優れた CCR5 拮抗作用を有するので、人における種々の HIV の感染症、例えば AIDS の予防ならび
- 15 に治療のために有利に使用できる。

## 請 求 の 範 囲

1. 式：



- 5 (式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換
- 10 基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $n$ は0または1を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。)で表される化合物またはその塩。

2.  $R^3$ がハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基
- 15 、ニトロ基またはシアノ基である請求項1記載の化合物。

3.  $R^1$ が置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

4.  $R^1$ が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、4) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、5) 置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、6) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルカノイル基、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) ハロゲン原子、10) ニトロ基、11) シアノ基、12) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、13) 置換基を有していてもよいスルファモイル基および14) スルホン酸由来のアシル基から選ばれた1～4個の置換基を有して
- 20 てもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

5.  $R^1$ が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有してい



てもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、4) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、5) 置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、7) ハロゲン原子、8) ニトロ基および9) シアノ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

6.  $R^1$ が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、4) 置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) ハロゲン原子および7) ニトロ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

7.  $R^2$ が置換基を有していてもよい環状炭化水素基である請求項1記載の化合物。

8.  $R^3$ がハロゲン、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基またはスルホン酸由来のアシル基である請求項1記載の化合物。

9.  $R^3$ がハロゲンである請求項1記載の化合物。

10.  $R^4$ が水素原子である請求項1記載の化合物。

11.  $n$ が0である請求項1記載の化合物。

12.  $R^1$ は第1群から選ばれた置換基を有していてもよい第3群から選ばれた炭化水素基を、 $R^2$ は第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第10群から選ばれた環状炭化水素基または第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第4群から選ばれた複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、カルバモイル基、第11群から選ばれた1個を有していてもよいN-モノ置換カルバモイル基、第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個を有していてもよいN, N-ジ置換カルバモイル基、第17群から選ばれた環状アミノカルボニル基、スルファモイル基、第11群から選ばれた1個を有していてもよいN-モノ置換スルファモイル基、第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれた1個を有していてもよいN, N-ジ置換スルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、第15群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、第

2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基、第 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基、第 8 群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基、第 9 群から選ばれた環状アミノ基、ニトロ基またはシアノ基である請求項 1 記載の化合物

5 (上記において、

第 1 群は

- 1) 第 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 3 群から選ばれた炭化水素基、2) 第 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 4 群から選ばれた複素環基、3) 第 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基、4) 第 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルキルチオ基、5) 第 2 群から選ばれた置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基、6)  $C_{1-6}$  アルカノイル基、7) 第 8 群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基、8) 第 9 群から選ばれた環状アミノ基、9) ハロゲン原子、10) ニトロ基、11) シアノ基、12) カルバモイル基、13) 第 11 群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、14) 第 11 群から選ばれた 1 個と第 14 群から選ばれた 1 個で置換されたジ置換カルバモイル基、15) 第 17 群から選ばれた環状アミノカルバモイル基、16) スルファモイル基、17) 第 11 群から選ばれた基で置換された N-モノ置換スルファモイル基、18) 第 11 群から選ばれた 1 個と第 14 群から選ばれた 1 個で置換された N、N-ジ置換スルファモイル基、19) 第 19 群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、

第 2 群は

- 1)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、2) ハロゲン原子、3)  $C_{1-6}$  アルキル基、4)  $C_{1-4}$  アルキニル基、5) アミノ基、6) 水酸基、7) シアノ基および 8) アミジノ基、

第 3 群は

- 1)  $C_{1-6}$  アルキル基、2)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基および 3)  $C_{6-14}$  アリール基、

第 4 群は

1) 第5群から選ばれた芳香族単環式複素環基、2) 第6群から選ばれた芳香族縮合複素環基および3) 第7群から選ばれた飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基、

第5群は

- 5   フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、
- 10   ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニル、

第6群は

- ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2
- 15   -ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリ
- 20   ジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジルおよび1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、

25   第7群は

オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニル、

第8群は

1)  $C_{1-6}$ アルキル、2)  $C_{1-6}$ アルカノイル、3)  $C_{7-13}$ アリールカルボニル、4) ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル、5)  $C_{1-6}$ アルキルイミドイル、6) ホルミルイミドイルおよび7) アミノ、

第9群は

- 5 1) 1-アゼチジニル、2) 1-ピロリジニル、3) 1-ピペリジニル、4) 4-モルホリニル、5) 1-ピペラジニルおよび6) 4位に $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{7-10}$ アラルキルまたは $C_{6-10}$ アリールを有していてもよい1-ピペラジニル、

第10群は

- 10  $C_{3-9}$ シクロアルキル、1-インダニル、2-インダニル、 $C_{3-6}$ シクロアルケニル、 $C_{4-6}$ シクロアルカンジエニルおよび $C_{6-14}$ アリール、

第11群は

- 1) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、2) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、3) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基、  
15 4) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_{7-10}$ アラルキル基、5) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基および6) 第12群から選ばれた基で置換されていてもよい第13群から選ばれた複素環基、

第12群は

- 20 1) 水酸基、2) アミノ基、3) 第16群から選ばれた基でモノまたはジ置換されたアミノ基、4) ハロゲン原子、5) ニトロ基、6) シアノ基、7) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基および8) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、

第13群は

- 25 環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む1) 第5群および第6群から選ばれた芳香族複素環基および2) 第7群から選ばれた飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基、

第14群は

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基および $C_{7-10}$ アラルキル基、

第15群は

- 1) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキルスルホニル、2) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル、3) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル、4) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ シクロアルキルスルホニル、5) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ シクロアルケニルスルホニル、6) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルおよび7) 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキルスルホニル、

第16群は

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{7-13}$ アリールカルボニルおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、

第17群は

- 1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニルおよび第18群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル、

第18群は

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基および $C_{6-10}$ アリール基、

第19群は

- 第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ シクロアルキルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-9}$ シクロアルケニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルおよび第12群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキルスルホニル、

第20群は

1-アゼチジニルスルホニル、1-ピロリジニルスルホニル、1-ピペリジニルスルホニル、4-モルホリニルスルホニルおよび第18群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルスルホニル、をそれぞれ示す。))。

- 5 13.  $R^1$ が第1群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または第1群から選ばれた置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である請求項1記載の化合物。

14.  $R^1$ が1) 置換基としてハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、ニトロ、カルバモイル、スルファモイル  
10 または $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、2) 置換基として① $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基または②置換基として $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよいフェニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または3) 置換基として①ハロゲン原子、②ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは③ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を有し  
15 ていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $R^2$ が置換基としてハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、またはシアノを有していてもよいフェニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基またはピリジル基、 $R^3$ が①ハロゲン原子、②カルバモイル基、③N原子上に $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルの1または2個を有していてもよいスルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノス  
20 ルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または $C_{3-6}$ シクロアルキルスルホニル基、 $R^4$ が水素原子、nが0または1、pが0または1である請求項12記載の化合物。

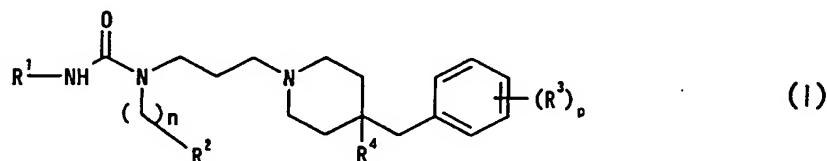
15.  $R^1$ が1) 置換基としてハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオまたはニトロを有して  
25 いてもよいフェニル、2) ナフチル、3) 置換基として① $C_{2-3}$ アルコキシカルボニル、②フェニルまたは③3-イロプロペニルフェニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または4) シクロヘキシル基、 $R^2$ が置換基としてハロゲン原子、メチル、メトキシまたはシアノを有していてもよいフェニル基、シクロヘキシル基または3-ピリジル基、 $R^3$ が①ハロゲン原子、②カルバモイル基、③4-

モルホリニルスルホニル基または④メチルスルホニル基、 $R^4$ が水素原子、 $n$ が0または1、 $p$ が0または1である請求項12記載の化合物。

16.  $R^1$ が置換基としてハロゲン原子または $C_{1-3}$ アルキルを有していてもよいフェニル基、 $R^2$ が置換基としてハロゲン原子またはメチルを有していてもよいフェニル基、 $R^3$ が①ハロゲン原子、②カルバモイル基、③N原子上に $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルの1または2個を有していてもよいスルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または $C_{3-6}$ シクロアルキルスルホニル基、 $R^4$ が水素原子、 $n$ が0、 $p$ が0または1である請求項12記載の化合物。

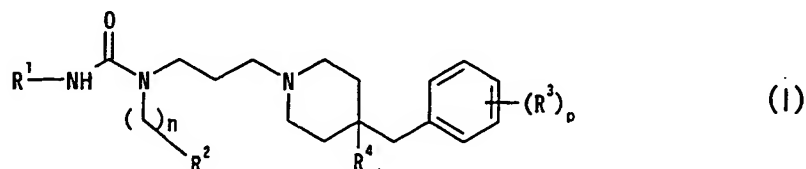
17. N-[3-(4-ペンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-{3-[4-[4-(4-モルホリニルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル}-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-{3-[4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル]プロピル}-N-フェニルウレア、4-{[1-(3-{[(4-クロロアニリノ)カルボニル]アニリノ}プロピル)-4-ピペリジニル]メチル}ベンズアミド、またはその塩である請求項1記載の化合物。

18. 式：



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $n$ は0または1を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。)で表される化合物またはその塩のプロドラッグ。

19. 式:



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $n$ は0または1を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。)

10 で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

20. ケモカインレセプター拮抗剤である請求項19記載の組成物。

21. CCR5拮抗剤である請求項19記載の組成物。

22. HIVの感染症の予防・治療剤である請求項19記載の組成物。

15 23. AIDSの予防・治療剤である請求項19記載の組成物。

24. AIDSの病態進行抑制剤である請求項19記載の組成物。

25. さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせる請求項22記載の組成物。

26. 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラピン、デラビルジンまたはエファビレンツである請求項25記載の組成物。

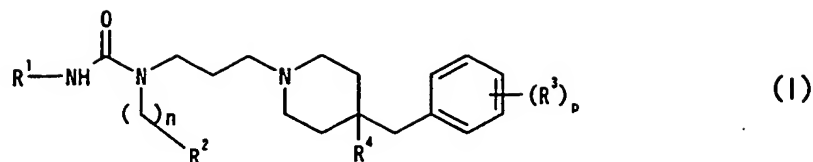
20

27. プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプレナビルまたはネルフィナビルである請求項25記載の組成物。

28. 式:



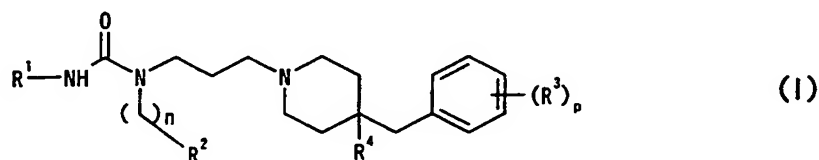
81



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、R<sup>4</sup>は水素原子または水酸基を、nは0または1を、pは0または1ないし4の整数を示す。)

で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、ケモカイン受容体拮抗剤の製造のための使用。

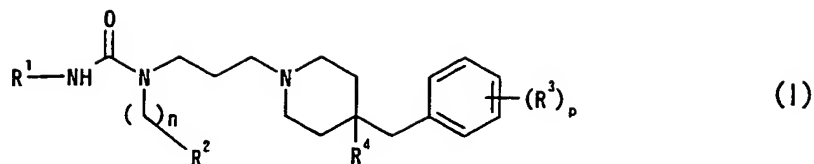
29. 式:



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、R<sup>4</sup>は水素原子または水酸基を、nは0または1を、pは0または1ないし4の整数を示す。)

で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、CCR5受容体拮抗剤の製造のための使用。

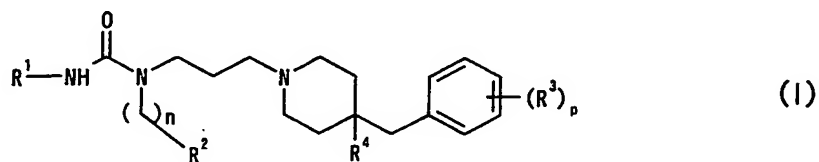
30. 式:



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $n$ は0または1を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。)

で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、HIV感染症の予防または治療剤の製造のための使用。

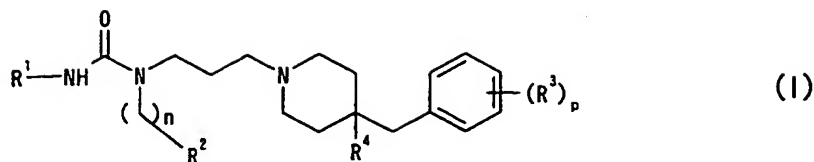
### 31. 式：



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $n$ は0または1を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。)

で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの、プロテアーゼ阻害剤および／または逆転写阻害剤と組み合わせて用いるHIV感染症の予防または治療剤の製造のための使用。

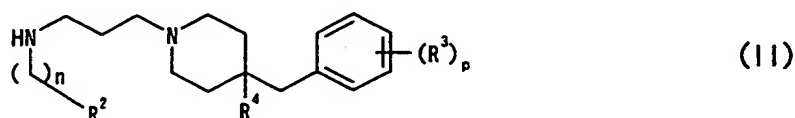
### 32. 式：



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、R<sup>4</sup>は水素原子または水酸基を、nは0または1を、pは0または1ないし4の整数を示す。)

で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与するCCR5を拮抗する方法。

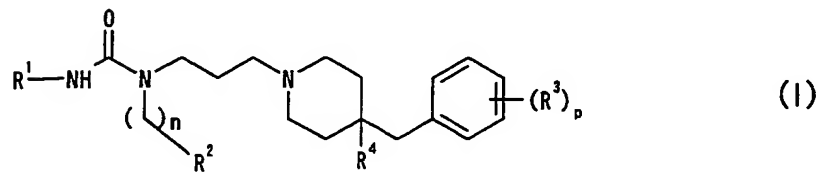
3.3. 式:



(式中、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、R<sup>4</sup>は水素原子または水酸基を、nは0または1を、pは0または1ないし4の整数を示す。) で表わされる化合物またはその塩と式:



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式:



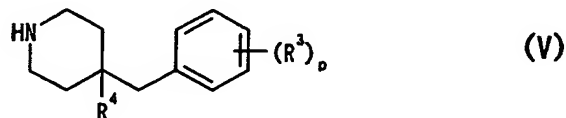
(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

34. 式:

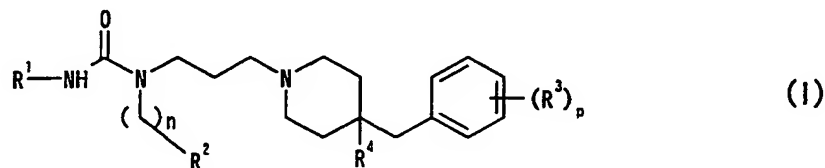


5

(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $n$ は0または1を、 $X$ は脱離基を示す。) で表される化合物またはその塩と式:



- 10 (式中、 $R^3$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基を、 $p$ は0または1ないし4の整数を示す。) で表される化合物またはその塩とを塩基の存在下反応させることを特徴とする式:
- 15



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06908

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 00/35454, A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY), 22 June, 2000 (22.06.00) (Family: none)	1-31, 33, 34
A	EP, 747357, A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 11 December, 1996 (11.12.96) & JP, 9-3045, A & CA, 2177110, AA & AU, 9654758, A1 & US, 5668151, A	1-31, 33, 34
A	JP, 9-255572, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 September, 1997 (30.09.97) (Family: none)	19-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 December, 2000 (07.12.00)Date of mailing of the international search report  
19 December, 2000 (19.12.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06908

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Since humans fall within the scope of mammals, the invention as set forth in claim 32 corresponds to invention pertaining to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



P.B.58184 Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 3016

Europäisches  
Patentamt

Zweigstelle  
in Den Haag  
Recherchen-  
abteilung

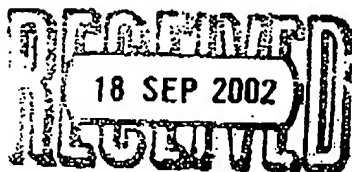
European  
Patent Office

Branch at  
The Hague  
Search  
division

Office européen  
des brevets

Département à  
La Haye  
Division de la  
recherche

Lewin, John Harvey  
Takeda Patent Office,  
11-12 Charles II Street  
London SW1Y 4QU  
GRANDE BRETAGNE



Datum/Date

18.09.02

Zeichen/Ref./Réf.

2653EPOW

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.

00964649.8-2101-JP0006908

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire

Takeda Chemical Industries, Ltd.

## COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

## REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



2002年10月18日(金) 13:56/電話13:54/ファックス4806518144 P 3

FROM TAKASHIMA INT'L PATENT OFFICE

10/10/2002 23:49 0662270260

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





European Patent  
Office

**SUPPLEMENTARY  
EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number  
**EP 00 96 4649**

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
A	US 4 835 157 A (PRESS JEFFERY B ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) * column 3 - column 4 *	1-34	C07D211/14 C07D211/18 A61K31/445 A61P43/00 A61P31/18
A	US 3 461 120 A (BEHN DONALD CRAIG ET AL) 12 August 1969 (1969-08-12) * claim 3; examples *	1-34	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
			C07D
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search <b>MUNICH</b>		Date of completion of the search <b>11 September 2002</b>	Examiner <b>Menegaki, F</b>
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document		T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document	

1  
EPO FORM 1503 03.92 (P04004)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

EP 00 96 4649

11-09-2002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4835157	A	30-05-1989	NONE
US 3461120	A	12-08-1969	US 3211736 A 12-10-1965

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06908

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Since humans fall within the scope of mammals, the invention as set forth in claim 32 corresponds to invention pertaining to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 00/35454, A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY), 22 June, 2000 (22.06.00) (Family: none)	1-31, 33, 34
A	EP, 747357, A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 11 December, 1996 (11.12.96) & JP, 9-3045, A & CA, 2177110, AA & AU, 9654758, A1 & US, 5668151, A	1-31, 33, 34
A	JP, 9-255572, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 September, 1997 (30.09.97) (Family: none)	19-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 December, 2000 (07.12.00)Date of mailing of the international search report  
19 December, 2000 (19.12.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2653WO0P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06908	International filing date (day/month/year) 04 October 2000 (04.10.00)	Priority date (day/month/year) 05 October 1999 (05.10.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 211/14, 211/18, A61K 31/445, A61P 43/00, 31/18		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 10 January 2001 (10.01.01)	Date of completion of this report 30 May 2001 (30.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06908

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06908

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 32

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 32 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

Since mammals include humans, the subject matter of claim 32 relates to a method for treatment of the human body by therapy.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 32

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06908

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-31,33,34	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-31,33,34	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-31,33,34	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Document 1: EP, 747357, A2 (Bristol-Myers Squibb Co.), 11 December, 1996 (11.12.96)

Document 2: JP, 9-255572, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 September, 1997 (30.09.97)

## Claims 1-31, 33 and 34

The subject matters of claims 1-31, 33 and 34 appear to be novel and to involve an inventive step in view of documents 1 and 2.

Neither of documents 1 and 2 describes the compounds represented by formula (I) of the present application, and the compounds could not have been easily conceived of by a person skilled in the art either.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

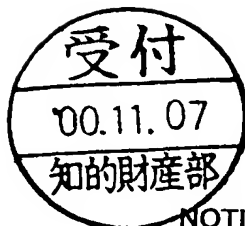
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

担当者	G・M	Pat・M	部長
-----	-----	-------	----

# PCT COOPERATION TREATY

PCT/JP00/06908

6



PCT

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 October 2000 (27.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2653W00P	International application No. PCT/JP00/06908

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)  
KURASAWA, Osamu et al (for US)

International filing date : 04 October 2000 (04.10.00)

Priority date(s) claimed : 05 October 1999 (05.10.99)

Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 20 October 2000 (20.10.00)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AG,AL,AM,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CN,CR,CU,CZ,DM,DZ,EE,GD,GE,HR,HU,  
ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,NO,NZ,PL,RO,RU,SG,SI,SK,  
TJ,TM,TR,TT,UA,US,UZ,VN,YU,ZA

### ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

☒ time limits for entry into the national phase

☒ confirmation of precautionary designations

☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Masashi HONDA

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE**

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS**

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

**REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS**

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



担当者	G・M		Pat・M	部長

PCT/JP00/06908

7 Na

## PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 04 December 2000 (04.12.00)	
Applicant's or agent's file reference 2653W00P	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/06908	International filing date (day/month/year) 04 October 2000 (04.10.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 October 1999 (05.10.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
05 Octo 1999 (05.10.99)	11/284495	JP	28 Nove 2000 (28.11.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Marc Salzman

Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

13

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON



IMPORTANT NOTICE

Date of mailing (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01)		
Applicant's or agent's file reference 2653W00P		
International application No. PCT/JP00/06908	International filing date (day/month/year) 04 October 2000 (04.10.00)	Priority date (day/month/year) 05 October 1999 (05.10.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EA, EE, EP, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OA, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 April 2001 (12.04.01) under No. WO 01/25199

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01)		
Applicant's or agent's file reference 2653W00P		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/06908	International filing date (day/month/year) 04 October 2000 (04.10.00)	
Priority date (day/month/year) 05 October 1999 (05.10.99)		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, IL, JP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CR, CU, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IN, IS, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MX, SG, SI, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# P C T

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
International Application No.	
International Filing Date	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired)(12 characters maximum)	2653WOOP

<b>Box No. I</b>	<b>TITLE OF INVENTION</b>	
	UREA COMPOUNDS, THEIR PRODUCTION AND USE	
<b>Box No. II</b>	<b>APPLICANT</b>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>		
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-0045 JAPAN		<input type="checkbox"/> This person is also inventor.  Telephone No.  Facsimile No.  Teleprinter No.
State (that is, country) of nationality: Japan		State (that is, country) of residence: Japan
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
<b>Box No. III</b>	<b>FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)</b>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>		
KURASAWA Osamu 1-3, Satsukigaoka 5-chome, Ikeda-shi, OSAKA 563-0029 JAPAN		This person is:  <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
State (that is, country) of nationality: Japan		State (that is, country) of residence: Japan
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box		
<input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.		
<b>Box No. IV</b>	<b>AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE</b>	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: <input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative		
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>  Patent Attorney, Registered No. 11404, TAKAHASHI Shuichi Patent Attorney, Registered No. 11045, UCHIYAMA Tsutomu  c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, OSAKA 532-0024 JAPAN		Telephone No. <div style="text-align: center;">03-3278-2235</div> Facsimile No. <div style="text-align: center;">03-3278-2222</div> Teleprinter No.
<input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

IMAMURA Shinichi  
3-29-302, Nagarahigashi 2-chome, Kita-ku,  
Osaka-shi, OSAKA 531-0063 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HASHIGUCHI Shohei  
10-17, Nakasakurazuka 1-chome, Toyonaka-shi,  
OSAKA 561-0881 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

NISHIMURA Osamu  
586-2, Ooaza-Higashihiratsuka, Tsukuba-shi,  
IBARAKI 305-0812 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KANZAKI Naoyuki  
2-15-203, Taishomachi, Ibaraki-shi,  
OSAKA 567-0867 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Continuation of Box No. III      FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p style="margin-left: 40px;">BABA Masanori 54-19, Kotokujidai 3-chome, Kagoshima-shi, KAGOSHIMA 891-0103 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality:      Japan	State <i>(that is, country)</i> of residence:      Japan
<p>This person is applicant for the purposes of:    <input type="checkbox"/> all designated States    <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America    <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only    <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality:      Japan	State <i>(that is, country)</i> of residence:      Japan
<p>This person is applicant for the purposes of:    <input type="checkbox"/> all designated States    <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America    <input type="checkbox"/> the United States of America only    <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality:      Japan	State <i>(that is, country)</i> of residence:      Japan
<p>This person is applicant for the purposes of:    <input type="checkbox"/> all designated States    <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America    <input type="checkbox"/> the United States of America only    <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality:      Japan	State <i>(that is, country)</i> of residence:      Japan
<p>This person is applicant for the purposes of:    <input type="checkbox"/> all designated States    <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America    <input type="checkbox"/> the United States of America only    <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p>
State <i>(that is, country)</i> of nationality:      Japan	State <i>(that is, country)</i> of residence:      Japan
<p>This person is applicant for the purposes of:    <input type="checkbox"/> all designated States    <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America    <input type="checkbox"/> the United States of America only    <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p>	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

## Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

## National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates                    | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda                     | <input type="checkbox"/> LS Lesotho  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania                                 | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia                                 | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg   |
| <input type="checkbox"/> AT Austria  | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia                               | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan                              | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina                  | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                                | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria                                |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil                                  | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                                 | <input type="checkbox"/> MW Malawi   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize                                  | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada                                  | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mozambique  |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein               | <input type="checkbox"/> NO Norway   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                                   | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica                              | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba                                    | <input type="checkbox"/> PT Portugal   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic                          | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania   |
| <input type="checkbox"/> DE Germany  | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation  |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark  | <input type="checkbox"/> SD Sudan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica                                | <input type="checkbox"/> SE Sweden   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Democratic People's Republic of Algeria | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia                                 | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia  |
| <input type="checkbox"/> ES Spain  | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia  |
| <input type="checkbox"/> FI Finland  | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone   |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom                                     | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey  |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana  | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago   |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia   | <input type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania  |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia                                 | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine   |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary                                 | <input type="checkbox"/> UG Uganda   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia                               | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                                  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN India                                   | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland                                 | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                                   | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia  |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya  | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan                              | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe   |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea              | Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea                       | <input type="checkbox"/>   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan                              | <input type="checkbox"/>   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                             |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                               |  |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



<b>Box No. VI PRIORITY CLAIM</b>		<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box		
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item(1) 05.10.99	Patent Application 11-284495	Japan		
item(2)				
item(3)				

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s) : (1)

\* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

**Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

Choice of International Searching Authority (ISA)  
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/JP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)      Number      Country(or regional Office)

**Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING**

This international application contains the following number of sheets:

request : 5  
description (excluding  
sequence listing part) : 71  
claims : 13  
abstract : 1  
drawings : 0  
sequence listing part  
of description : 0  
Total number of sheets : 90

This international application is accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
- ☒ revenue stamps of transmittal fee for receiving office
- ☐ submission of certificate of payment for international fee
2. ☒ separate signed power of attorney
3. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any:
4. ☐ statement explaining lack of signature
5. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):
6. ☐ translation of international application into (language):
7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material
8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form
9. ☐ other (specify):

Figure of the drawings which  
should accompany the abstract:

Language of filing of the  
international application:

Japanese

**Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT**

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

TAKAHASHI Shuichi (seal)

UCHIYAMA Tsutomu (seal)

For receiving Office use		2. Drawings:	
1. Date of actual receipt of the purported international application:		<input type="checkbox"/> received:	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		<input type="checkbox"/> not received:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/JP	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)

REC'D 15 JUN 2001

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 2653WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06908	国際出願日 (日.月.年) 04.10.00	優先日 (日.月.年) 05.10.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D211/14, 211/18, A61K31/445, A61P31/18, 43/00		
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。  
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で                      ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 10.01.01	国際予備審査報告を作成した日 30.05.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  中木 亜希	4P 9282
電話番号 03-3581-1101		内線 3492

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

### Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐ 国際出願全体

- ☒ 請求の範囲 32

**理由：**

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 32 は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

哺乳動物には人間も含まれることから、請求の範囲 3 2 に記載された発明は人の治療による処置方法の発明に該当する。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 32 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-31, 33, 34 有  
請求の範囲 無

進歩性 (IS)

請求の範囲 1-31, 33, 34 有  
請求の範囲 無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1-31, 33, 34 有  
請求の範囲 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

1. EP, 747357, A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 11. 12月. 1996
2. JP, 9-255572, A (武田薬品工業株式会社) 30. 9月. 1997

請求の範囲 1-31, 33, 34

請求の範囲 1-31, 33 及び 34 に記載された発明は、文献 1 及び 2 に対して新規性及び進歩性を有する。

文献 1 及び 2 のいずれにも本願の式 (I) の化合物は記載されておらず、また、該化合物に想到することが、当業者にとって自明であったとも認められない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/06908

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 00/35454, A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 22. 6月. 2000 (22. 06. 00) (ファミリーなし)	1-31, 33, 34
A	EP, 747357, A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 11. 12月. 1996 (11. 12. 96) & JP, 9-3045, A & CA, 2177110, AA & AU, 9654758, A1 & US, 5668151, A	1-31, 33, 34
A	JP, 9-255572, A (武田薬品工業株式会社) 30. 9月. 1997 (30. 09. 97) (ファミリーなし)	19-31

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 12. 00

国際調査報告の発送日

19. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
哺乳動物には人間も含まれることから、請求の範囲32に記載された発明は人の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 2653WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/06908	国際出願日 (日.月.年) 04.10.00	優先日 (日.月.年) 05.10.99
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
哺乳動物には人間も含まれることから、請求の範囲32に記載された発明は人の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D211/14, C07D211/18, A61K31/445, A61P43/00, A61P31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 00/35454, A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 22. 6月. 2000 (22. 06. 00) (ファミリーなし)	1-31, 33, 34
A	EP, 747357, A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 11. 12月. 1996 (11. 12. 96) & JP, 9-3045, A & CA, 2177110, AA & AU, 9654758, A1 & US, 5668151, A	1-31, 33, 34
A	JP, 9-255572, A (武田薬品工業株式会社) 30. 9月. 1997 (30. 09. 97) (ファミリーなし)	19-31

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 12. 00

国際調査報告の発送日

19.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

/